Die Behandlung des parapneumonischen Ergusses und des Pleuraempyems

H. Hamm

The Treatment of Parapneumonic Effusions and Pleural Empyemas

Zusammenfassung

Entzündliche Pleuraergüsse und Pleuraempyeme enstehen zumeist als Komplikation einer Pneumonie, seltener sind sie iatrogener Genese, z. B. als Folge thoraxchirurgischer Eingriffe. Die Behandlung orientiert sich vor allem am klinischen Bild, am Aspekt der Flüssigkeit, an einigen Laborparametern, und dem Ansprechen auf die jeweils getroffenen Maßnahmen. Die antibiotische Therapie richtet sich bis zum Erhalt genauerer mikrobiologischer Befunde nach der empirischen Wahrscheinlichkeit der verursachenden Erreger. Ähnlich wie bei Pneumonien muss beim ambulant erworbenen Erguss bzw. Empyem ein deutlich anderes Erregerspektrum berücksichtigt werden als bei nosokomialen Infektionen. Das Management eines Pleuraempyems sollte möglichst in interdisziplinärer Abstimmung zwischen Internisten bzw. Pneumologen und Thoraxchirurgen erfolgen. Die für den Behandlungserfolg entscheidende Maßnahme ist die frühzeitige und effektive Drainage der Empyemhöhle. Gekammerte Ergüsse, die nicht prompt auf die konventionelle Drainage ansprechen, können über etwa drei Tage zusätzlich einer intrapleuralen Fibrinolytika-Behandlung unterzogen werden. Effektivität und Stellenwert dieser Maßnahme unterliegen allerdings noch der Diskussion. Bei fehlenden Kontraindikationen und örtlicher Verfügbarkeit sollte die frühzeitige Sanierung der Empyemhöhle vorzugsweise durch die Video-assistierte Thorakoskopie (video-assisted thoracoscopic surgery, VATS) angestrebt werden.

Abstract

Pleural effusions of infectious origin usually present as a complication of pneumonia, or, more rarely, of thoracic surgical procedures. Treatment is based upon the clinical picture, the appearance of the pleural fluid, on certain laboratory parameters, and upon the success of therapeutic interventions. The initial antibiotic regimen should cover the causative organisms that may empirically be expected in the individual setting of the patient. Similar to the situation in pneumonias, the spectrum of organisms in community-acquired effusions or empyemas differs substantially from that in hosptial-acquired pleural infections. The management of pleural empyemas should follow an interdisciplinary strategy which involves the pulmologist and the thoracic surgeon. The single most important intervention is the early and effective drainage of the pleural cavity. Loculated effusions that do not promptly improve after drainage can addditionally be treated by a trial of intrapleural fibrinolysis for a period of approximately three days. However, the precise role of fibrinolytics in the setting of complicated pleural efffusions and empyemas remains to be better defined. Early definitive surgical treatment, preferentially by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS), should be the goal in all patients who do not promptly respond to drainage and/or intrapleural fibrinolytic therapy and who qualify for a surgical intervention.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Serienherausgeber: R. Loddenkemper, W. Frank

Institutsangaben
Rehabilitationsklinik für Atemwegs- und Tumorerkrankungen der Asklepios Nordseeklinik, Westerland/Sylt

Korrespondenzadresse
Professor Dr. med. Hinrich Hamm · Chefarzt Abt. Innere Medizin ·Akutkrankenhaus und Chefarzt der Rehabilitationsklinik für Atemwegs- und Tumorerkrankungen der Asklepios Nordseeklinik · 25980 Westerland/Sylt · E-mail: h.hamm@asklepios.com

Bibliografie
Pneumologie 2005; 59: 696–703 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-870982
ISSN 0934-8387

Einleitung

Das Pleuraempyem findet erstmals bei Hippokrates (ca. 460 – 377 v. Chr.) Erwähnung. Er gilt gleichzeitig als Erstbeschreiber der seinerzeit oft durchgeführten Therapie, nämlich der Eröffnung der Empyemhöhle nach außen (offene Drainage). Diese Behandlung stellte, sofern überhaupt eine Therapie durchgeführt wurde, bis in das späte 19. Jahrhundert die einzige rationale Behandlungsmöglichkeit des Pleruaempyems dar. Die Mortalität dieser Methode lag allerdings katastrophal hoch, vor allem bedingt durch die Komplikationen des nahezu regelmäßig induzierten Pneumothorax. Dann gelangen im ausgehenden 19. Jahrhundert in relativ kurzer Zeit durch Gotthard Bülau (geschlossene Drainage mit Wasserschloss) [1] und M. Schede (Dekortikation und Thorakoplastik) [2] Fortschritte, die die Behandlungsmöglichkeiten des Pleuraempyems entscheidend verbesserten. Mit der Einführung der Antibiotika konnten Morbidität und Mortalität des Pleuraempyems weiter gesenkt werden. Dennoch bleibt das Pleuraempyem auch in Deutschland eine Erkrankung, die mit einer Mortalität von etwa 2 – 5 % [3, 4] einhergeht.

Definition und Klassifikation

Ein parpneumonischer Pleuraerguss ist eine Ansammlung exsudativer Flüssigkeit zwischen Lunge und Thoraxwand. Ein Pleuraempyem stellt die eitrige Komplikation eines parapneumonischen Ergusses dar. Eine gängige Klassifikation unterteilt parapneumonische Ergüsse in folgende 3 Stadien:

- I. Exsudatives Stadium
- II. Fibropurulentes Stadium
- III. Organisationsstadium

Im exsudativen Stadium I ist der Erguss anfangs meist noch steril. Im weiteren Krankheitsverlauf und bei unzureichender Infektabwehr bzw. nicht ausreichender antibiotischer Therapie wird das Exsudat purulent und durch die Invasion des Pneumonie-Erregers infiziert (Stadium II). Bei makroskopisch eitrigem Aspekt spricht man in diesem Stadium vom Empyem. Zu diesem Zeitpunkt können sich bereits erste Septen und Kammern bilden. Schließlich kann sich bei weiterhin ineffektiver oder verzögerter Therapie das Organisationsstadium (Stadium III) anschließen, das durch bindegewebigen Umbau zu Kammer- und Höhlenbildungen führt.

Richard Light [5] hat eine 7-teilige Klassifizierung parapneumonischer Ergüsse vorgeschlagen (s. Tab. **1**), die laborchemische und mikrobiologische Untersuchungsergebnisse mit einbezieht. Diese Einteilung mag etwas elaboriert erscheinen, sie bietet aber den Vorteil, dass sie sich weniger deskriptiv mit dem Entzündungsprozess beschäftigt, als vielmehr die entscheidenden Parameter beinhaltet, die für das Festlegen des Weiteren therapeutischen Procedere relevant sind. Die Einteilung nach Klassen und nicht nach Stadien berücksichtigt darüber hinaus die Tatsache, dass die Ergüsse sich nicht zwingend stufenweise fortentwickeln und auch keine zeitlich kalkulierbaren Phasen durchlaufen. Beispielsweise kann sich ein Erguss quasi über Nacht von einem Klasse 1-Erguss in einen Klasse 6-Erguss verwandeln (s. Abb. **1** und **2**).

Tab. **1** Klassifizierung parapneumonischer Pleuraergüsse nach Light [5]

Klasse	*Charakteristika*
Klasse 1 – nicht signifikant	sehr klein, nicht punktionswürdig
Klasse 2 – unkompliziert parapneumonisch	pH > 7,2, Gram-Präparat und Kultur negativ
Klasse 3 – grenzwertig kompliziert	pH 7,0 – 7,2 oder LDH > 1000, Gram-Präparat und Kultur negativ
Klasse 4 – kompliziert	pH < 7,0, Gram-Präparat oder Kultur positiv, keine Kammerung, kein Eiter
Klasse 5 – schwer kompliziert	pH < 7,0, Gram-Präparat oder Kultur positiv, Kammerungen, kein Eiter
Klasse 6 – einfaches Empyem	Eiter, keine oder kaum Kammerungen
Klasse 7 – kompliziertes Empyem	Eiter, multiple Kammerungen

Abb. **1** Pat. Mit Pleuropneumonie des li. Unterlappens. Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie.

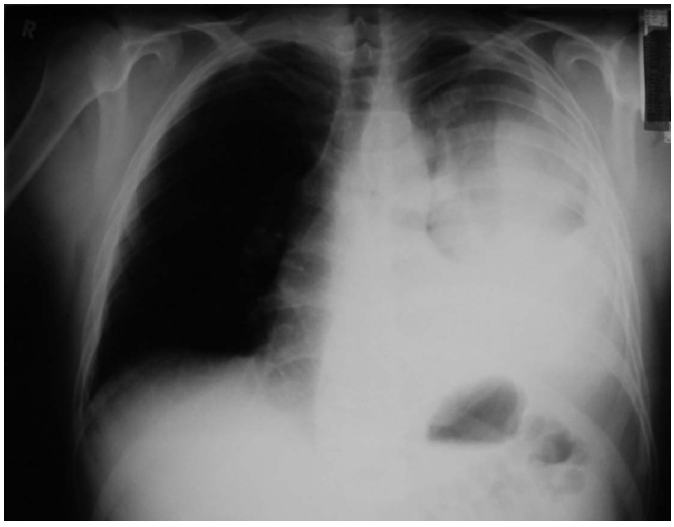

Abb. **2** Selber Pat. Wie Abb. **1**, 48 h später

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Ätiologie und Pathogenese

Die häufigste Ursache eines Pleuraempyems ist eine Pneumonie, die zur Infektion des angrenzenden Pleuraraums führt. Je nach Serie [5,6] liegt ihr Anteil an der Gesamtzahl der Pleuraempyeme bei etwa 55–70% (vergl. Tab. **2**).

Tab. **2** Ätiologie und relative Häufigkeit der Ursachen von Pleuraempyemen, modfiziert nach 2 Sammelstatistiken von *Light [5] und **Maskell und Davies [6].

Ursache	*Relative Häufigkeit (%)*	
	*n = 319**	*n = 701***
parapneumonisch	55%	70%
postoperativ	21%	12%
Trauma	6%	3%
Pleurapunktion/Drainage	2%	4%
Abdominelle Infektion (z. B. suphrenisch)	1%	2%
andere (z. B. Ösophagusperforation, Pneumothorax, Sepsis, unbekannte Ursachen)	15%	9%

Etwa 40–60% aller Pneumonien werden von einem Pleuraerguss begleitet. Komplizierte, also fibropurulente Ergüsse bzw. Ergüsse der Klassen ≥ 3 nach Light (Tab. **1**), die in der Regel drainiert werden müssen, sind jedoch vergleichsweise selten. Ihr Anteil dürfte bei wenigen Prozent der parapneumonischen Ergüsse liegen, systematische Daten hierzu liegen aber nicht vor. Wegen der unterschiedlichen Erregerspektren und daraus resultierender unterschiedlicher antibiotischer Behandlungsstrategien ist es sinnvoll und wichtig, die Empyeme in ambulant erworbene und nosokomiale Empyeme zu unterteilen (s. auch Tab. **3**).

Gelegentlich entwickeln sich Empyeme auch aus anderen Ursachen. Thoraxchirurgische Eingriffe, z. B. Pneumektomien sind für ca. 10–20% aller Empyeme verantwortlich. Seltenere Ursachen sind Thoraxtraumen, iatrogene Infektionen durch Pleurapunktionen und Drainagen, oder abdominelle Infektionen. Letztere gehen oft mit subphrenischen Abszessen einher, die entweder spontan oder postoperativ z. B. nach Cholezystektomie oder Splenektomie entstehen.

Mikrobiologie

Das Erregerspektrum des Pleuraempyems hängt ähnlich wie bei der Pneumonie davon ab, ob die Infektion ambulant erworben oder nosokomial aufgetreten ist. Weitere wesentliche Einflussgrößen auf das zu erwartende Erregerspektrum sind chronische Erkrankungen wie Diabetes, Alkoholkrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Epilepsie, zerebraler Insult, Pflegebedürftigkeit oder Immunschwächezustände wie z. B. AIDS. Einen guten Überblick über die aktuelle Erregersituation bei ambulant erworbenen und nosokomialen Empyemen bieten Daten aus einer aktuellen britischen Multizenter-Studie [6].

Bei ambulant erworbenen Empyemen dominieren verschiedene Streptokokken, wobei heute nicht immer Strept. pneumoniae sondern auch Streptokokken aus der Strept. Milleri-Gruppe (S. intermedius, S. constellatus, S. mitis) oder andere Streptokokken eine wesentliche Rolle spielen können (s. Tab. **3**). Ein weiterer relevanter und häufig zu findender Gram-positiver Keim ist Staphylokokkus aureus. Andere häufigere Erreger sind Anaerobier, Enterobakterien, Proteus spez., Klebsiellen, Pseudomonaden und Haemophilus influenzae. Mischinfektionen mit aeroben und anaeroben Keimen sind relativ häufig. In etwa 15% der Fälle sind die Erreger jedoch ausschließlich anaerob (z. B. Bacteroides und Peptostreptokokken). An Anaerobier sollte insbesondere gedacht werden, wenn dem Geschehen eine Aspirationspneumonie zugrunde liegt (z. B. bei Alkoholismus, Epilepsie, zerebralem Insult, Pflegebedürftigkeit).

Bei abdominellen Infektionen als Ursache eines Pleuraempyems ist u. a. mit Staphylokokken, Enterobacteriacea, Enterokokken und Anaerobiern zu rechnen.

Bei nosokomialen Pleuraempyemen (ob parapneumonisch, oder nach thorax- oder abdominalchirurgischen Eingriffen) sind Staphylokokken (oft MRSA!), Enterobakterien und Enterokokken die häufigsten Erreger. Das jeweilige „hauseigene" Erreger- und Resistenzspektrum sollte berücksichtigt werden.

Immunsupprimierte Patienten wie Patienten mit HIV-Erkrankung, Transplantierte, oder Patienten unter hämatologisch-onkologischer Therapie sind Pneumonie-gefährdet und damit auch einem erhöhten Risiko ausgesetzt, Pleuraempyeme zu entwickeln [7]. AIDS-Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie haben häufiger Bakteriämien, parapneumonische Ergüsse und Pleuraempyeme als immunkompetente Pneumonie-Patienten [5,8]. Das Erregerspektrum ambulant erworbener parapneumonischer Ergüsse bei AIDS-Patienten unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich von dem immmunkompetenter Patienten. Streptokokken und Staphylokokken gehören auch hier zu den häufigsten Keimen [5,8,9].

Tab. **3** Erregerspektrum und relative Häufigkeit bei ambulant erworbenen und nosokomialen Pleuraempyemen (Analyse von 300 Patienten, nach Maskell u. Mitarb. [11], o. A. = ohne Angabe, MRSA = Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus).

	Amb. erworben	*nosokomial*
Strept. Milleri Gruppe	32%	5%
Strept. pneumoniae	13%	o. A.
andere Streptokokken	7%	5%
Anaerobier	16%	5%
Staphylokokken	11%	18%
MRSA	o. A.	26%
Enterobacteriacea	7%	16%
Proteus spez.	3%	o. A.
Haemophilus infl.	3%	o. A.
Enterokokken	o. A.	13%
Pseudomonas spez.	o. A.	5%
andere	8%	5%

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Bei schwerst immunsupprimierten, hospitalisierten Intensivpatienten können gelegentlich auch seltene und ungewöhnliche Erreger als Ursache eines Pleuraempyems auftreten. So wird in einer retrospektiven Studie eine Serie von 67 Fällen von Pleuraempyemen durch Pilzinfektionen beschrieben [10]. Die Diagnose basierte auf (1) Isolation der Erreger in den Ergüssen (2) signifikanten klinischen und laborchemischen Infektzeichen (3) wiederholter Isolation des selben Pilzerregers im Erguss und/oder in anderen Proben der Patienten. Die häufigsten Isolate waren Candida-Spezies, gefolgt von Torulopsis glabrata und Aspergillus-Spezies. Die Mortalität lag trotz Maximaltherapie bei 73%. Insbesondere bei Nachweis von Candida-Spezies sollte jedoch zunächst immer auch an eine klinisch irrelevante Kolonisation oder an eine Probenkontamination gedacht werden.

Risikofaktoren und klinische Präsentation

Ambulant erworbene Pneumonien sind die häufigste Ursache komplizierter parapneumonischer Ergüsse und Empyeme. Parapneumonische Empyeme können sich – wie bei der ambulant erworbenen Pneumonie selbst – auch ohne erkennbare Risikofaktoren entwickeln. Dies gilt insbesondere für Streptokokkeninfektionen. Faktoren, die das Risiko für ein Pleuraempyem erhöhen sind in Tab. **4** wiedergegeben. Etwa 10–20% der Empyempatienten sind Diabetiker, dies ist etwa das Vierfache dessen, was nach der Diabetesprävalenz in der Bevölkerung zu erwarten wäre. Unter anderem sollte bei Diabetikern vermehrt mit Infektionen durch Staphylokokken und Klebsiella pneumoniae gerechnet werden [6,12].

Etwa 5–10% der Patienten haben ein Alkoholproblem. In dieser Situation ist immer an die Aspirationspneumonie mit dem entsprechenden anaeroben oder gemischten Erregerspektrum zu denken. Weitere Risiken für Anaeroberinfektionen im Rahmen von Aspirationen sind die Epilepsie, der cerebrale Insult, Pflegebedürftigkeit, ein nicht saniertes Gebiss, sowie der Missbrauch von sedierenden Substanzen. Der charakteristische üble Geruch des Pleurapunktats kann die Verdachtsdiagnose einer Anaerobier-Infektion rasch untermauern.

Bei Patienten mit i.v. Drogenabhängigkeit und Patienten mit AIDS sowie anderen schweren Immundefizienzen werden häufiger atypische klinische Bilder und Verläufe gesehen. Bei der Mehrheit dieser Patienten sind die Erreger dieselben wie bei immunkompetenten Patienten mit Pleuraempyemen. Es ist allerdings häufiger mit resistenten und auch mit seltenen Keimen zu rechnen [7].

Tab. **4** Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Pleuraempyemen (nach [5,6,13])

höheres Lebensalter	Aspiration
Kindheit	Alkoholkrankheit
männliches Geschlecht	Epilepsie
Diabetes mellitus	zerebraler Insult
COPD	Pflegebedürftigkeit
rheumatoide Arthritis	Immundefizienz (z.B. AIDS)
Drogenabhängigkeit	

Patienten mit nosokomialen Pleuraempyemen haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit ambulant erworbenen Infektionen. Dies gilt insbesondere dann, wenn es sich um eine Gram-negative Infektion handelt.

Das klinische Bild von Pleuraempyemen kann sehr variabel sein, meistens handelt es sich jedoch um schwere Krankheitsbilder. Die häufigsten Leitsymptome sind Fieber, Dyspnoe, pleuritischer Schmerz und Gewichtsverlust. Diese Leitsymptome sind bei Persistenz unter antibiotischer Therapie wichtige klinische Indikatoren für eine noch nicht adäquate Behandlung des Empyems.

Bildgebung

Die Standarduntersuchung ist zunächst das Röntgen-Thoraxbild (Abb. **1** und **2**). Das Empyem stellt sich im Computertomogramm (CT) mit dem charakteristischen Kontrastmittelenhancement der Höhlenwand dar (Abb. **3**) und erlaubt somit die sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung gegen die abszedierende Pneumonie, die sich in konventioneller Röntgentechnik zuweilen schlecht von einem parapneumonischen Erguss bzw. einem Empyem unterscheiden lässt. Zudem ist das Empyem nicht selten Komplikation der abszedierenden Pneumonie, so dass beide Diagnosen gleichzeitig vorliegen können. Das thorakale CT kann zudem weitere Informationen über die präzise Lage und die Ausdehnung eines Empyems geben. Ferner können Septierungen und Kammerungen der Empyemhöhle dargestellt werden. Die Thoraxsonographie erlaubt darüber hinaus auch den Nachweis feinerer Fibrinsegel, die im CT meist nicht erkennbar sind. Schließlich ist die Sonographie Methode der Wahl zur kurzfristigen und wenig aufwendigen Verlaufskontrolle parapneumonischer Ergüsse und Empyeme.

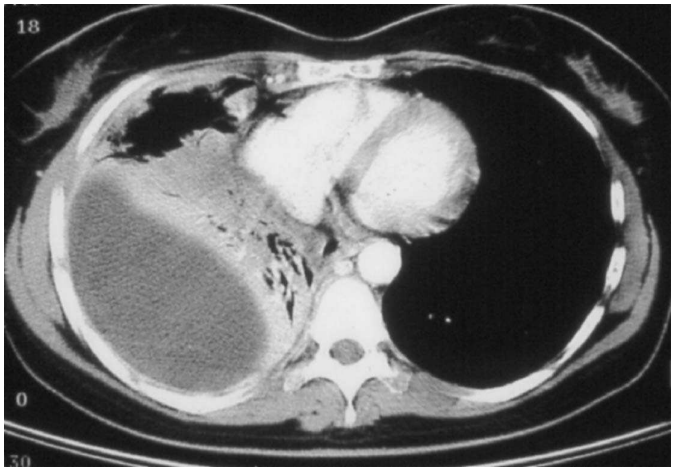

Abb. **3** Computertomographie eines Patienten mit rechtsseitigem, nicht gekammertem Pleuraempyem. Typisches Kontrastmittel-Enhancement der Empyemwand.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Sinnvolle Labordiagnostik

Jeder erreichbare parapneumonische Pleurarguss sollte umgehend sonographisch kontrolliert punktiert werden („Never let the sun go down on a parapneumonic effusion"!). Neben der Laborchemie und der Zytologie sollten aerobe und anaerobe Kulturen (in den für Blutkulturen üblichen Behältern) sowie ein Gram-Präparat angefertigt werden. Der pH-Wert des Ergusses kann wichtige Hinweise für den Verlauf und das weitere therapeutische Vorgehen geben (s.a. Tab. **5**). Werte unter pH = 7,20 reflektieren eine hohe lokale Aktivität von Entzündungszellen und Bakterien und sprechen für einen komplizierten Verlauf. In dieser Situation wird in der Regel eine Thoraxdrainage empfohlen [14]. pH-Werte < 7,00 werden von vielen Autoren als absolute Drainageindikation angesehen. Voraussetzung für die korrekte Bewertung der Situation ist jedoch eine umgehende und fehlerfreie pH-Messung aus frisch gewonnenem Material. Ferner sollte berücksichtigt werden, dass bei gekammerten Ergüssen der pH in unterschiedlichen Kammern unterschiedliche Werte aufweisen kann [15]. Dies verdeutlicht, dass der pH-Wert eine der Entscheidungshilfen in der Beurteilung des klinischen Gesamtbildes ist, aber nicht allein die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen bestimmen kann. Erniedrigte Glukose-Werte im Erguss (< 60 mg/dl) basieren auf denselben metabolischen Vorgängen wie ein erniedrigter pH und sind in ihrer klinischen Aussage ähnlich zu bewerten. Pleuraempyeme haben als Ausdruck der hohen lokalen zytolytischen Aktivität nahezu immer stark erhöhte LDH-Werte.

Differenzialdiagnose

Nicht jeder trübe Erguss ist ein Empyem. Insbesondere in klinischen Situationen, in denen ein Pleuraempyem unwahrscheinlich ist, sollte differenzialdiagnostisch an einen Chylothorax, einen Pseudochylothorax [16] oder an ein sog. tuberkulöses Empyem [17] gedacht werden. Der Pseudochylothorax ist eine seltene Ergussform infolge chronischer Entzündungsprozesse, z.B. bei lang anhaltender chronischer Pleuritis tuberculosa oder rheumatoider Arthritis mit pleuropulmonaler Beteiligung.

Zur Differenzierung der Ergussarten kann im Zweifelsfall eine einfache Zentrifugation (z.B. 10 min 3000 rpm) helfen. Das Empyem trennt sich in eine Phase eines serösen Überstandes und eines zellulären Sediments während Chylothorax (und Pseudochylothorax) homogen trübe bleiben [5,16]. Laborchemisch erfüllt das Empyem die üblichen Kriterien eines Exsudats, während der Chylothorax charakteristischerweise Triglyceridwerte > 110 mg/dl aufweist. Der Pseudochylothorax fällt durch Cholesterinwerte > 200 mg/dl und Cholesterinkristalle im zytologischen Präparat auf.

Das tuberkulöse Empyem ist ein Begriff, der einem chronischen tuberkulösen Erguss mit trübem Aspekt und Nachweis säurefester Stäbchen im Direktpräparat zugeordnet wird [17]. Der Begriff ist nicht unisono etabliert, der Übergang zum Pseudochylothorax ist vermutlich fließend.

Therapeutisches Vorgehen

Die therapeutische Herangehensweise an den parapneumonischen Erguss und das Pleuraempyem ist nicht standardisiert und wird deshalb – auch in Deutschland – z.T. sehr unterschiedlich gehandhabt.

Die Unterschiede dürften eine ganze Reihe von Ursachen haben und umfassen u.a. unterschiedliche vor Ort verfügbare Methoden, individuelle Erfahrungen und z.T. auch unterschiedliches Krankengut. Zudem sind nur relativ wenige therapeutische Schritte in der Behandlung des Pleuraempyems durch prospektive randomisierte Studien abgesichert. Umgekehrt besteht heute ein reicher und durch Erfolg begründeter Erfahrungsschatz, der den Druck, kontrollierte Studien zur Klärung bestimmter Fragen durchzuführen, begrenzt. Ferner sind einige der heute durchgeführten Maßnahmen so eindeutig sinnvoll und notwendig (z.B. die frühzeitige Drainage), dass sich hier prospektive Studien aus naheliegenden ethischen Gründen verbieten.

Systemische Antibiose

Ambulant erworbene Infektion

Die empirische Antibiotikatherapie (vor Erhalt der mikrobiologischen Befunde) sollte sich bei Empyemen im Rahmen einer ambulant erworbenen Pneumonie eng an den Therapierichtlinien der ambulant erworbenen Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) orientieren [18]. In der Regel empfiehlt sich ein Aminopenicillin (Ampicillin oder Amoxycillin), am besten in Kombination mit einem Beta-Lactamase Inhibitor, oder auch ein Cephalosporin der zweiten Generation.

Bestehen Risikofaktoren oder klinische Anhaltspunkte für eine Infektion oder Mischinfektion mit Anaerobiern so sollte die Therapie ggf. durch Metronidazol oder Clindamycin erweitert werden. Aminopenicilline verfügen schon per se über eine recht gute Anaerobier-Wirksamkeit. Bei Verdacht auf einen sog. atypischen Erreger (z.B. Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen) empfiehlt sich die Kombination mit einem Makrolid-Antibiotikum. Diese Erreger verursachen allerdings nur selten komplizierte Ergüsse oder Empyeme (vergl. Tab. **3**). Moxifloxacin stellt als Chinolon der 4. Generation bei ambulant erworbener Infektion eine weitere Behandlungsoption dar, da es bei einer Vielzahl der infrage kommenden Organismen incl. Anaerobier und atypischer Erreger wirksam ist.

Die antibiotische Behandlung des Empyems sollte in der Regel intravenös beginnen. Bei rascher Besserung der klinischen Situation kann im Sinne der Sequenztherapie zügig auf eine kostengünstigere orale Therapie umgestellt werden. Die Therapiedauer sollte mindestens 10 – 14 Tage betragen.

Nosokomial erworbene Infektion

Bei Empyemen im Rahmen nosokomialer Pneumonien ist in erster Linie mit Staphylokokken (oft auch MRSA!), Enterobakterien und Enterokokken zu rechnen. In zweiter Linie sollte auch an Streptokokken, Anaerobier und Pseudomonaden gedacht werden. Die kalkulierte Antibiose sollte diese Keime, die individuelle Risikosituation und die hausinterne Problemkeim- und Resis-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tenzlage berücksichtigen. Aminoglykoside sind unter den Bedingungen eines Empyems (niedriger lokaler pH, niedriger pO_2) nicht mit ausreichender Sicherheit wirksam [19] und gehören deshalb nicht zu den Mitteln der ersten Wahl, auch wenn in den in vitro Testungen eine Sensibilität des Erregers für Aminoglykoside vorliegt. In der empirischen Therapie nosokomialer pleuraler Infektionen empfehlen sich u.a. Cephalosporie der 3. und 4. Generation oder Chinolone der 2. oder 3. Generation jeweils mit oder ohne Clindamycin, Piperacillin/Tazobactam, oder Carbapeneme. Bei Nachweis von MRSA kann Linezolid indiziert sein (in Anlehnung an [20]).

Drainage und Spülung

Die Notwendigkeit einer Pleuradrainage ergibt sich aus dem klinischen Bild, der Ausdehnung des Ergusses, seinem makroskopischen Aspekt (klar, trübe oder eitrig), dem bakteriologischen Befund und dem pH-Wert, letzterer unter Berücksichtigung weiter oben genannter Einschränkungen (s. Abschnitt „Sinnvolle Labordiagnostik"). Nicht jedes dieser Kriterien ist durch prospektive Studien abgesichert, sie entsprechen jedoch etablierter Expertenmeinung [5, 6, 13, 14, 18, 21] sowie einem klinischen „common sense" (Tab. **5**).

Tab. **5** Relative und absolute Indikatoren für das Anlegen einer Dauerdrainage, in Anlehnung an das Consensus Statement des American College of Chest Physicians (ACCP) [14]. N.B.: Ein einzelner absoluter Grund reicht per se als Indikation für die Anlage einer Drainage aus!

relative Drainageindikation	*absolute Drainageindikation*
trüber Aspekt	eitriger Aspekt
kleiner Erguss	großer Erguss (≥ 1/2 Hemithorax)
pH 7,0 – 7,2	pH < 7,0
Grampräparat negativ	Grampräparat positiv
Kultur negativ	Kultur positiv

Die Auswahl eines geeigneten Punktionsortes und die Punktion selbst sollte unter direkter Bildgebung (in der Regel Sonographie, ggf. auch CT) erfolgen. Wenn die erste Drainage z.B. wegen Kammerungen nicht zu einer ausreichenden Entlastung führt, kann die Einlage einer zweiten Drainage notwendig werden.

Bei dickflüssigen Empyemen empfiehlt sich die Einlage einer größerlumigen Thoraxdrainage (Bülaudrainage), vorzugsweise doppellumig, zur Spülung des Pleuraraums mit physiologischer Kochsalzlösung. Alternativ können auch zwei separate Drainagen als getrennte Zu- und Abflüsse gelegt werden. Das Volumen der Spülflüssigkeit sollte individuell nach der Größe der Empyemhöhle, der Viskosität der Empyemflüssigkeit und nach dem Erfolg der Maßnahme (guter Rücklauf, zunehmende Verflüssigung und Klarheit der Drainageflüssigkeit) gewählt werden. Die Spülvolumina können von wenigen Hundert Millilitern bis zu mehreren Litern pro Tag variieren. Die zusätzliche Spülung mit Antiseptika wird vielerorts geübt, ist aber wahrscheinlich ohne Nutzen.

Die Effektivität einer Pleuradrainage ergibt sich neben dem Fördervolumen vor allem aus dem Röntgenbild, der Thoraxsonographie und dem klinischen Bild (Fieberabfall, nachlassende Schmerzen, Besserung der Dyspnoe, Besserung der laborchemischen Infektzeichen). Bereits 24 Stunden nach Einlage der Drainage sollte sich eine deutlliche Besserung der Situation eingestellt haben. Wenn dies nicht der Fall ist, sollten zügig weitere therapeutische Maßnahmen ins Auge gefasst werden. Die fortgesetzte nicht erfolgreiche Drainagetherapie ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert [22].

Intrapleurale Fibrinolysetherapie

Schon im Jahr 1949 empfahlen Tillett und Sherry [23] erstmals den Einsatz von Streptokokken-Fibrinolysin (Streptokinase) in gekammerten Ergüssen zur enzymatischen Lyse pleuraler Fibrinsegel und Adhäsionen. Die intrapleurale Fibrinolysetherapie ist heute ein weithin geübtes Verfahren und hat Eingang in die Empfehlungen namhafter Fachgesellschaften wie des American College of Chest Physicians (ACCP) [14] und der British Thoracic Society [21] gefunden. Die Indikation für die Fibrinolyse ist das Pleuraempyem, das sich trotz Drainage und adäquater Antibiose nicht bessert und in der Bildgebung (vorzugsweise Thoraxsonographie und/oder CT) Kammerungen zeigt. Primäres Ziel ist die Vermeidung eines thoraxchirurgischen Eingriffs. Es existieren keine eindeutigen Daten zur optimalen Durchführung, Dosierung und zur Dauer der Fibrinolyse. Am häufigsten werden 250 000 IU Streptokinase benutzt. Wahrscheinlich sind 100 000 IU Urokinase äquipotent [24]. Die am häufigsten geübte praktische Vorgehensweise ist in Tab. **6** dargestellt.

Unkontrollierte Studien und Fallserien haben ganz überwiegend positiv über die Effektivität der intrapleuralen Fibrinolyse berichtet (Übersicht z.B. in [18]). Seit den 1990er Jahren sind eine Reihe von prospektiven, kontrollierten Studien hinzugekommen. Diese zeigten übereinstimmend, dass die Fibrinolysetherapie zu einer Zunahme des täglichen Drainagevolumens führt (u.a. [24 – 27]). Dies ist teils auf die tatsächliche Mobilisation von Empyemflüssigkeit zurückzuführen, z.T. handelt es sich aber auch um einen lokalen Effekt des Fibrinolytikums, der zur vermehrten Produktion von Pleuraflüssigkeit führt (tierexperimentelle Daten, [28]). Chin u. Mitarb. [25] konnten in einer kleinen Studie mit 23 Patienten im Vergleich mit 29 historischen Kontrollen keinen sicheren, darüber hinaus gehenden positiven Effekt der Fibrinolyse finden.

Davies u. Mitarb. [26] führten eine prospektive, randomisierte Studie mit insgesamt 24 Patienten durch. In der Streptokinase-Gruppe benötigte kein Patient eine weitere interventionelle Maßnahme, während 3 Patienten der Kontrollgruppe weitergehender Interventionen bedurften. Es ergab sich jedoch kein Unterschied in der Zeit bis zur Entfieberung oder der Hospitalisationsdauer.

Bouros u. Mitarb. [27] untersuchten in einer randomisierten, prospektiven Doppelblindstudie den Effekt von 100000 IU Urokinase (n = 15) vs. Kochsalzlösung (n = 16) bei Patienten mit multipel gekammerten Ergüssen, bei denen die vorausgehende Drainagetherapie ineffizient geblieben war. In der Urokinase-Gruppe benötigten nur 2/15 Patienten (13,5 %) weitere Interventionen,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

während in der NaCl-Gruppe 12/16 Patienten (75%) einer weiteren Prozedur zur Ausheilung des Empyems bedurften.

Eine kürzlich publizierte, sehr sorgfätig durchgeführte randomisierte Studie von Diacon u. Mitarb. [29] bei 44 Patienten zeigte eine deutliche Reduktion chirurgischer Interventionen in einer mit Streptokinase behandelten Gruppe (3 Interventionen/22 Patienten) vs. einer Kontrollgruppe, die Kochsalz erhielt (10 Interventionen/22 Patienten).

Die bislang größte randomisierte Studie zur intrapleuralen Fibrinolyse, die aktuell publizierte englische Multizenterstudie MIST1 [30], untersuchte den Effekt von 2 × tgl. 250 000 IU Streptokinase über 3 Tage vs. Plazebo bei 427 Patienten mit komplizierten parapneumonischen Ergüssen bzw. Empyemen. Die Ergebnisse waren insgesamt enttäuschend. Insbesondere ergab sich kein Vorteil der Fibrinolysetherapie in bezug auf wichtige Endpunkte wie die Rate der chirurgischen Interventionen, die Hospitalisationsdauer oder die Mortalität.

Eine Reihe von Kritikpunkten schränkt jedoch die Kernaussagen dieser Untersuchung ein [31]. So beinhalteten die Einschlusskriterien nicht den Nachweis von Kammerungen. Die Bildgebung erfolgte lediglich durch konventionelle Röntgen-Thoraxbilder, sodass eine Beurteilung von Kammerungen auch in der retrospektiven Datenanalyse kaum möglich war. Die insgesamt sehr niedrige Rate notwendiger chirurgischer Interventionen sowohl in der Streptokinase-Gruppe (16% nach 3 Monaten) als auch in der Plazebo-Gruppe (14% nach 3 Monaten) lässt jedoch vermuten, dass die meisten Ergüsse keine wesentlichen Kammerungen aufwiesen, also primär keine Indikation zur Fibrinolyse im Sinn des eigentlichen Konzepts der Fibrinolysetherapie hatten. Ferner betrug die mittlere Dauer der Symptome bis zur Randomisierung 15 Tage. Dies lässt vermuten, dass die Patienten, die möglicherweise eine Indikation zur Fibrinolysetherapie hatten, diese Behandlung nicht frühzeitig genug erfuhren. Des Weiteren ist u.a. das hohe durchschnittliche Alter und die Multimorbidität der Patienten zu erwähnen, die die Morbidität und Mortalität auch unabhängig vom Pleuraempyem beeinflusst haben dürfte.

Diese Studie zeigt deutlich, dass nicht jeder komplizierte parapneumonische Erguss bzw. jedes Pleuraempyem per se eine Indikation zur intrapleuralen Fibrinolyse darstellt. Sie kann jedoch aufgrund ihres Designs bedauerlicherweise keine Antwort darauf geben, ob die Fibrinolyse bei gekammerten parapneumonischen Ergüssen bzw. Empyemen effektiv ist. Wie alle anderen vorausgegangenen Studien belegt diese Studie erneut die Sicherheit der intrapleuralen Fibrinolysetherapie. Die mit Streptokinase behandelten Patienten hatten lediglich etwas häufiger unter Fieber, Ausschlag oder anderen allergischen Reaktionen zu leiden (2% vs. < 1% unter Plazebo). Im Übrigen ergaben sich keine relevanten unerwünschten Effekte. Unter Plazebo wie unter Streptokinase lag die Rate der lokalen oder systemischen Blutungen bei 3%.

Tab. **6** Praktisches Vorgehen bei intrapleuraler Fibrinolysetherapie

– *Streptokinase 250 000 IU oder Urokinase 100 000 IU*
– *in 30 – 100 ml NaCl*
– *intrapleural via Drainage*
– *ca. 2 – 3 h abklemmen*
– *1 – 2 × tgl. über 3 – 4 Tage*

Zusammenfassend erscheint nach dem aktuellen Stand der Studien die intrapleurale Fibrinolysetherapie bei parapneumonischen Pleuraergüssen und Empyemen eine sichere Behandlung zu sein, die in einem Teil der Fälle eine thoraxchirurgische Intervention vermeiden lässt. Die Mortalität wird allerdings nach den zurzeit verfügbaren Studienergebnissen kurz- und langfristig nicht positiv beeinflusst (aktuelle Metaanalyse bei: [32]). Sicher ist, dass nicht jeder parapneumonischer Erguss und jedes Empyem einer lokalen Fibrinolysetherapie unterzogen werden sollte. Es erscheint nach aktuellem Kenntnisstand naheliegend, die Indikation nur für gekammerte Ergüsse zu stellen, die nach alleiniger Drainagetherapie nicht prompt rückläufig sind. Weitere Studien sind erforderlich, um den Stellenwert der intrapleuralen Fibrinolyse endgültig zu definieren.

Intrapleurale DNAse-Therapie

Simpson u. Mitarb. [33] publizierten kürzlich einen Fallbericht einer Patientin, die nach ineffektiver intrapleuraler Fibrinolyse erfolgreich mit intrapleuraler rDNAse (Pulmozyme®) behandelt werden konnte. Die Viskosität eingedickter Empyemflüssigkeit wird durch den hohen DNA-Gehalt des Eiters bestimmt und kann durch den Einsatz von rDNAse möglicherweise so moduliert werden, dass ein effektiver Abfluss via Drainage erreicht wird. Aktuell besteht keine Zulassung für das Präparat in dieser Indikation. Weitere Studien sind notwendig, bevor eine Empfehlung abgegeben werden kann. Mancherorts wird die Therapie des Pleuraempyems bereits seit langem durch die intrapleurale Applikation von Varidase® ergänzt (z.B. [20]). Varidase® ist ein Gemisch aus Streptokinase und Streptodornase, sodass hiermit eine Kombinationstherapie aus Fibrinolyse und DNAse-Therapie erfolgt. In Ermangelung kontrollierter klinischer Studien kann für diese prinzipiell interessante Behandlungsoption aktuell aber ebenfalls noch keine generelle Empfehlung gegeben werden [34].

Video-assistierte Thorakoskopie (VATS) und Thorakotomie

VATS und Thorakotomie gelten als Referenzmethoden bei der definitiven Therapie des ausgedehnten, gekammerten Empyems. Leider gibt es hierzu nur wenige Daten aus prospektiven, randomisierten Studien. In einer Fallserie [35] wurde gezeigt, dass die intrapleurale Fibrinolyse mit anschließender früher chirurgischer Intervention zu einer schnelleren Ausheilung führte, als die protrahierte Fibrinolysetherapie mit Thoraxdrainage. Wait u. Mitarb. [36] zeigten in einer kleinen, aber prospektiven, randomisierten Studie, dass der primäre Einsatz der VATS der Fibrinolysetherapie bezüglich des primären Behandlungserfolges und der Hospitalisationsdauer überlegen war. Allerdings wurden insgesamt nur 20 Patienten in die Studie eingeschlossen und die intrapleurale Therapie mit Streptokinase beschränkte sich auf 3 Einzelgaben.

Invasive Verfahren sind durch das OP-Risiko, die Kosten und die nicht überall garantierte Verfügbarkeit limitiert. In der klinischen Praxis schwankt der Anteil der chirurigischen Eingriffe auch in deutschsprachigen chirurgischen Serien ganz erheblich zwischen 5% [4] und 78% [37]. Neben lokal unterschiedlichen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Präferenzen in der Wahl der Methoden beruhen die unterschiedlichen Zahlen wahrscheinlich auch auf unterschiedlich selektioniertem Patientengut. Die VATS scheint vor allem dann erfolgreich, wenn sie relativ frühzeitig durchgeführt wird [38]. Patienten mit fortgeschrittenen, organisierten Empyemen sind eher Kandidaten für die konventionelle Thorakotomie [37, 39, 40].

In den ersten Wochen der Behandlung eines Pleuraempyems sollte generell bedacht werden, dass das primäre Ziel immer die Sanierung der Infektion ist und nicht die Wiederherstellung der Lungenfunktion. Die Erfahrung hat gezeigt, dass selbst dicke Pleuraschwarten über die Zeit ausheilen können und die Lungenfunktion sich auch ohne Dekortikation oft vollständig normalisieren kann. Deshalb sollte eine so genannte Spätdekortikation aus lungenfunktioneller Indikation (klinisch relevante Restriktion) erst nach einigen Monaten durchgeführt werden.

Literatur

1 Bülau G. Für die Heber-Drainage bei Behandlung des Empyems. Z klin Med 1891; 18: 31 – 45
2 Schede M. Die Behandlung der Empyeme. Verh Innere Med Wiesbaden 1890; 9: 41
3 Helfritzsch H, Lesser T, Seifert S et al. Stadiengerechte Therapie des Pleuraempyems. Ergebnisse im Zeitraum 1992 – 1998. Zentrabl Chir 2001; 125: 454 – 458
4 Frey DJ, Klapa J, Kaiser D. Spül-Drainage und Fibrinolyse zur Behandlung des metapneumonischen Pleuraempyems. Pneumologie 1999; 53: 596 – 604
5 Light RW. Pleural diseases. (4th ed.) Baltimore: Williams & Wilkins, 2001
6 Maskell NA, Davies RJ. Effusions from parapneumonic infection and empyema. In: Light RW and Lee (eds.): Textbook of pleural disease. London: Arnold, 2003
7 Hamm H. Pleural Effusions in the Immunocompromised Patient (including HIV). In: Light RW and YCG Lee: Textbook of pleural diseases. London: Arnold, 2003
8 Suay VG, Cordero PJ, Martinez E et al. Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients. Eur Respir J 1995; 8: 1934 – 1939
9 Miller RF, Foley NM, Kessel D et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. Thorax 1994; 49: 367 – 386
10 Ko SC, Chen KY, Hsueh PR et al. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. Chest 2000; 117: 1672 – 1680
11 Maskell NA, Davies CW, Jones E et al. The characteristics of 300 patients participating in the MRC/BTS multicentre intra-pleural streptokinase vs placebo trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: B11
12 Chen KY, Hsueh PR, Liaw YS et al. A 10-year experience with the bacteriology of acute thoracic empyema: emphasis on Klebsiella pneumoniae in patients with diabetes mellitus. Chest 2000; 117: 1685 – 1689
13 Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. Eur Respir J 1997; 10: 1150 – 1156
14 Colice GI, Curtis A, Deslauriers J et al. ACCP Consensus Statement: Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions – an evidence-based guideline. Chest 2000; 118: 1158 – 1171
15 Maskell NA, Gleeson FV, Darby M et al. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. Chest 2004; 126: 2022 – 2024
16 Hamm H, Fabel H. Chylothorax und Pseudochylothorax. Dtsch Med Wschr 1989; 114: 2017 – 2022
17 Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. Semin Respir Infect 1999; 14: 82 – 87
18 Bouros D, Hamm H. Infectious pleural effusions. In: Pleural Diseases. Eur Respir Mon 2002; 22: 204 – 218
19 Vaudaux P, Waldvogel FA. Gentamicin inactivation in purulent exudates: the role of the cell lysis. J Infect Dis 1980; 142: 586 – 593
20 Loddenkemper R, Kaiser D, Frank W. Treatment of parapneumonic pleural effusion and empyema: conservative view. Eur Respir Mon 2004; 29: 199 – 207
21 Davies CWH, Gleeson FV, Davies RJO. BTS Guidelines for the management of pleural infection. Thorax 2003; 58: Suppl. 2: 18 – 28
22 Pothula V, Krellenstein DJ. Early aggressive surgical management of parapneumonic empyemas. Chest 1994; 105: 832 – 836
23 Tillett WS, Sherry S. Effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous exudations. J Clin Invest 1949; 28: 173 – 186
24 Bouros D, Schiza S, Patsourakis G et al. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 291 – 295
25 Chin NK, Lim TK. Controlled trial of intrapleural streptokinase in the treatment of pleural empyema and complicated parapneumonic effusions. Chest 1997; 111: 275 – 279
26 Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomised controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. Thorax 1997; 52: 416 – 421
27 Bouros D, Schiza S, Tzanakis N et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema: a randomized, double-blind study. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 37 – 42
28 Strange C, Allen ML, Harley R et al. Intrapleural streptokinase in experimental empyema. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 962 – 966
29 Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 49 – 53
30 Maskell NA, Davies RJ, Nunn AJ et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med 2005; 352: 865 – 874
31 Heffner JE. Multicenter trials of treatment for empyema – after all these years (Editorial). N Engl J Med 2005; 352: 926 – 928
32 Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of parapneumonic effusions and empyema. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD002312
33 Simpson G, Roomes D, Reeves B. Successful treatment of empyema thoracis with human recombinant deoxyribonuclease. Thorax 2003; 58: 365 – 366
34 Wagner U, Vogelmeier C. Parapneumonischer Erguss und Pleuraempyem – Diagnostik und konservative Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 525 – 529
35 Lim TK, Chin NK. Empirical treatment with fibrinolysis and early surgery reduces the duration of hospitalization in pleural sepsis. Eur Respir 1999; J13: 514 – 518
36 Wait MA, Sharma S, Hohn J et al. A randomized trial of empyema therapy. Chest 1997; 111: 1548 – 1551
37 Lauschke H, Decker P, Baldacci A et al. Erfahrungen in der stadiengerechten Therapie des Pleuraempyems. Zentralbl Chir 2001; 126: 696 – 701
38 Sendt W, Forster E, Hau T. Early thoracoscopic debridement and drainage as definitive treatment for pleural empyema. Eur J Surg 1995; 161: 73 – 76
39 Ridley PD, Braimbridge MV. Thoracoscopic debridement and pleural irrigation in the management of empyema thoracis. Ann Thorac Surg 1991; 51: 461 – 464
40 Martella AT, Santos GH. Decortication for chronic postpneumonic empyema. J Amer Coll Surgeons 1995; 180: 573 – 576

Bisher publizierte Beiträge zu dieser Serie:

1 Bildgebende Diagnostik bei Pleuraerkrankungen. Pneumologie 2004; 58: 238 – 254
2 Pleura: Pathologie nicht-neoplastischer Erkrankungen. Pneumologie 2004; 58: 516 – 524
3 Pleuramesotheliom – Pathologie und Pathogenese. Pneumologie 2004; 58: 670 – 679
4 Diagnostisches Vorgehen beim Pleuraerguss. Pneumologie 2004; 58: 777 – 790
5 Management der malignen Pleuraergüssen. Pneumologie 2005; 59: 120 – 135
6 Therapeutische Optionen beim malignen Pleuramesothaliom. Pneumologie 2005; 59: 337 – 348

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.