

S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen

S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ zu Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie

G. Höffken¹, L. Lorenz², W. Kern³,
T. Welte⁴, T. Bauer, K. Dalhoff,
E. Dietrich, S. Ewig, P. Gastmeier,
B. Grabein, E. Halle, M. Kolditz,
R. Marre, H. Sitter

S3-guideline on Ambulant Acquired Pneumonia and Deep Airway Infections. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAP-NETZ Germany for the Epidemiology, Diagnosis, Antimicrobial Therapy and Management of Community-Acquired Pneumonia and Lower Respiratory Tract Infections in Adults

Inhalt	Seite
1 Struktur der Leitlinie	e6
1.1 Vorwort	e6
1.2 Ziele der Leitlinie	e7
1.3 Erstellung der Leitlinie	e7
1.3.1 Literaturrecherche	e7
1.3.2 Formulierung der Empfehlungen	e8
1.4 Finanzierung	e8
1.5 Implementierung/Publication	e8
1.6 Planmäßige Überarbeitung	e8
1.7 Prozessqualität	e8
1.8 Evaluation der Leitlinie	e9
2 Definitionen	e9
3 Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung	e9
4 Erregerspektrum	e10
5 Resistenzsituation	e11
5.1 Resistenzsituation bei Streptococcus pneumoniae	e11
5.1.1 Resistenz gegenüber Penicillin G	e11
5.1.2 Resistenz gegenüber Makroliden	e11
5.1.3 Resistenz gegenüber Fluorchinolonen	e12
5.1.4 Resistenz gegenüber Tetracyclinen	e12
5.2 Resistenzsituation bei Haemophilus influenzae	e12
5.3 Resistenzsituation bei Moraxella catarrhalis	e12
5.4 Resistenzsituation bei Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa	e12

Inhalt	Seite
6 Mikrobiologische Diagnostik	e13
6.1 Diagnostik schnell wachsender Bakterien	e13
6.2 Diagnostik spezieller Erreger	e14
6.2.1 Diagnostik von Legionella pneumophila	e14
6.2.2 Diagnostik von Mycoplasma pneumoniae	e15
6.2.3 Diagnostik von Chlamydia pneumoniae	e15
6.2.4 Diagnostik respiratorischer Viren	e16
7 Antiinfektiva zur Behandlung tiefer Atemwegsinfektionen	e16
7.1 Betalaktamantibiotika	e16
7.1.1 orale Basispenicilline: Penicillin V und Amoxicillin	e17
7.1.2 Parenterale Basispenicilline: Penicillin G und Ampicillin	e17
7.1.3 Aminopenicillin-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen	e17
7.1.4 Oralcephalosporine	e17
7.1.5 Parenterale Cephalosporine	e17
7.1.6 Ertapenem	e18
7.1.7 Pseudomonaswirksame Betalaktame	e18
7.2 Tetracycline: Doxycyclin	e19
7.3 Makrolide/Azalide/Ketolide	e19
7.3.1 Makrolide und Azalide	e19
7.3.2 Ketolide: Telithromycin	e20
7.4 Lincosamide: Clindamycin	e20
7.5 Fluorchinolone	e20
7.5.1 Levofloxacin und Moxifloxacin	e20
7.5.2 Ciprofloxacin	e21

Institutsangaben

¹ Sprecher für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (federführend)

² Sprecher für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V.

³ Sprecher für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.

⁴ Sprecher für das Kompetenz-Netzwerk CAPNETZ Deutschland e.V.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. G. Höffken · Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden · Medizinische Klinik I · Fetscherstr. 74 · 01307 Dresden · E-mail: gert.hoeffken@uniklinikum-dresden.de · E-mail: prof.hoeffken@fachkrankenhaus-coswig.de

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: e1–e63 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-870988
ISSN 0934-8387

Inhalt	Seite
7.6 Oxazolidinone: Linezolid	e21
7.7 Influenzaviruswirksame Virustatika	e21
8 Symptomatik und Befunde bei tiefen Atemwegsinfektionen	e22
8.1 Symptomatik	e22
8.2 Untersuchung	e22
9 Behandlung Non-CAP: akute Bronchitis, Influenzavirus-Infektion, andere respiratorische Virusinfektionen	e24
9.1 Akute Bronchitis	e24
9.2 Influenzavirus-Infektion	e24
9.3 Andere respiratorische Virusinfektionen	e24
10 Akute Exazerbation der COPD (AECB)	e25
10.1 Definition der AECB	e25
10.2 Ätiologie der AECB	e25
10.3 Klinische Symptomatik der AECB	e25
10.4 Mikrobiologische Diagnostik der AECB	e25
10.5 Indikation zur antimikrobiellen Therapie bei AECB	e25
10.6 Auswahl der antimikrobiellen Therapie bei AECB	e27
10.7 Verlauf der antimikrobiellen Therapie bei AECB	e29
11 Risikostratifizierung der CAP	e29
11.1 Entscheidung zur stationären Einweisung	e29
11.2 Entscheidung zur Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS), Intermediärstation bzw. Station mit intensivierter Überwachung	e30
12 Ambulantes Management der CAP	e31
12.1 CAP bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren	e32
12.1.1 Erregerspektrum bei ambulanten CAP-Patienten ohne Risikofaktoren	e32
12.1.2 Diagnostik bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren	e32
12.1.3 Therapie bei ambulanten CAP-Patienten ohne Risikofaktoren	e32
12.1.4 Verlauf bei ambulanten CAP-Patienten ohne Risikofaktoren	e33
12.2 CAP bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren	e33
12.2.1 Erregerspektrum bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren	e33
12.2.2 Diagnostik bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren	e33
12.2.3 Therapie bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren	e33
12.2.4 Verlauf bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren	e34
13 Management bei hospitalisierten CAP-Patienten	e34
13.1 Erregerspektrum bei hospitalisierten CAP-Patienten	e34
13.2 Diagnostik bei hospitalisierten CAP-Patienten	e35
13.3 Therapie bei hospitalisierten CAP-Patienten	e35
13.4 Verlauf bei hospitalisierten CAP-Patienten	e39

Zusammenfassung

Definition

Inhalt der Leitlinie ist die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und das Management von akuten tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, akute virale Atemwegsinfektionen durch Influenza- und Non-Influenzaviren) mit Schwerpunkt der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP – englisch: community-acquired pneumonia), definiert als eine akute mikrobielle Infektion des Lungparenchyms, des erwachsenen Patienten ohne Abwehrschwäche und unter Ausschluss einer im Krankenhaus bzw. innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung erworbenen Pneumonie. Ebenfalls ausgenommen sind terminal kranke Patienten, bei denen die Pneumonie eine erwartete tödliche Erkrankung darstellt, sowie Patienten mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose (Kap. 2).

Inhalt	Seite
14 Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)	e40
14.1 Erregerspektrum der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)	e41
14.2 Diagnostik bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP)	e41
14.3 Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)	e42
15 Therapieversagen bei CAP	e44
15.1 Häufigkeit und Ursachen des Therapieversagens	e44
15.2 Diagnostisches Vorgehen	e44
15.3 Antibiotikatherapie bei Therapieversagen	e45
16 Besondere Verlaufsformen der CAP	e45
16.1 Pleuraerguss	e45
16.2 Aspirationspneumonie	e46
16.3 Retentionspneumonie	e46
16.4 Lungenabszess	e46
16.5 Pseudo-Therapieversager durch nichtinfektiöse Lungenerkrankungen, die initial wie eine Pneumonie imponieren	e47
17 Besonderheiten der Therapie der CAP bei bekanntem Erreger	e47
17.1 Legionellen	e47
17.2 Chlamydien und Mykoplasmen	e47
17.3 Ambulant erworbener methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	e48
17.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	e48
17.5 <i>Coxiella burnetii</i>	e48
18 Prävention der CAP	e49
18.1 Influenzavirus-Impfung	e49
18.2 Pneumokokken-Impfung	e49
18.3 Sonstige präventive Maßnahmen	e50
19 Pharmakoökonomische Bewertung der Evidenzlage zur CAP	e50
20 Anhang	e51
20.1 Autoren der Leitlinie	e51
20.2 Zur Konsensuskonferenz eingeladene und vertretene* Fachgesellschaften und Einrichtungen	e52
20.3 Teilnehmer der Konsensuskonferenz	e52
20.4 „Pneumonia severity index“	e53
20.5 Abkürzungsverzeichnis	e53
21 Literaturverzeichnis	e54

Epidemiologie

Die CAP ist eine der häufigsten registrierten Infektionserkrankungen weltweit. Zahlen zu Häufigkeit und Sterblichkeit in Deutschland sind unzureichend. Nach neueren Untersuchungen kann von einer Gesamtletalität von annähernd 11% ausgegangen werden (Kap. 3).

Erregerspektrum

Das Erregerspektrum der CAP weist in Abhängigkeit regionaler, saisonaler, epidemiologischer und demographischer Faktoren große Variationen auf, die durch klinische und pathophysiologische Parameter zusätzlich modifiziert werden. Die meisten Studien stimmen darin überein, dass *S. pneumoniae* der häufigste Erreger ist, gefolgt von *M. pneumoniae*, *H. influenzae* sowie *C. pneumoniae*. Bei einem Teil der Patienten liegt eine polymikrobielle Infektion (z. B. Influenzavirus plus *S. aureus*) vor (Kap. 4).

Erregerspezifische Variable

In der Regel ist die Antibiotika-Therapie der CAP empirisch. Faktoren wie Grunderkrankung, Alter, Antibiotika-Vortherapie u. a. sind mit einem gehäuftem Auftreten bestimmter Erreger bzw. mit einem besonderen Erregerspektrum assoziiert, die bei der Auswahl geeigneter Antibiotika berücksichtigt werden sollten. Die Spezifität dieser Assoziation ist gering. Aus therapeutischen Aspekten ist die Definition von Risikofaktoren für eine Pneumonie durch *P. aeruginosa* von klinischer Bedeutung und zielführend für die Behandlung der CAP-Patienten im Krankenhaus (Kap. 4).

Resistenz

Antibiotikaresistenzen haben in den letzten Jahren bei den klassischen Erregern von tiefen Atemwegsinfektionen wie *S. pneumoniae* oder *H. influenzae* sowohl in Deutschland, Europa als auch weltweit zugenommen. In Deutschland spielt die Penicillin-Resistenz der Pneumokokken zur Zeit eine untergeordnete Rolle. Die Makrolidresistenz der Pneumokokken hat bei respiratorischen Infektionen vermutlich eine höhere klinische Relevanz, eine endgültige Bewertung ist derzeit nicht möglich. Infektiologische Überwachungs- und Verlaufsuntersuchungen sind notwendig, um die Bedeutung der Resistenzentwicklung abschätzen zu können (Kap. 5).

Mikrobiologische Diagnostik

Ausmaß und Intensität der Diagnostik bzw. Ausbeute und klinische Relevanz mikrobiologischer Befunde orientieren sich am klinischen Schweregrad der CAP. Die Daten bestimmen die lokale Kleinraumepidemiologie und bilden zusammen mit überregional aus epidemiologischen Studien erhobenen Befunden die Basis zur rationalen Formulierung empirischer Therapieempfehlungen. Die Durchführung von epidemiologischen Untersuchungen wird dringend empfohlen (Kap. 6).

Klinische Symptome und Befunde einer tiefen Atemwegsinfektion

Es gibt keine Symptom- bzw. Befundkonstellation mit einer ausreichenden Aussagekraft, um die Diagnose CAP klinisch stellen zu können. Der Anfertigung einer Röntgenthorax-Aufnahme kommt bei einem lokalisierten Auskultationsbefund, bei Vorliegen von Begleiterkrankungen bzw. Vitalfunktionsstörungen oder aus differenzialdiagnostischen und klinischen Erwägungen eine wichtige Steuerungsfunktion zur Differenzierung von zwei Krankheitsentitäten zu: Vorliegen einer CAP bzw. einer akuten tiefen Atemwegsinfektion (Non-CAP). Bei Patienten mit Non-CAP werden folgende Erkrankungen unterschieden: akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis sowie Influenzavirus-Infektion (Kap. 8) (Empfehlungsgrad B).

Management bei akuten tiefen Atemwegsinfektionen

Bei Patienten mit akuter Bronchitis ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung sollte symptomatisch ohne antimikrobielle Substanzen behandelt werden (Kap. 9) (Empfehlungsgrad A).

Bei Vorliegen einer Influenzavirus-Infektion sind antivirale Substanzen nicht generell zu empfehlen, da die Diagnose nur bei einer aktuellen Influenzaepidemie mit ausreichender Sicherheit klinisch zu stellen ist und den nicht unbeträchtlichen Therapiekosten und der Möglichkeit einer Resistenzselektion eine Verkürzung der Krankheitsdauer um höchstens 1,5 Tage gegenüber-

steht. Bei Hochrisikopatienten und bei schwerem Verlauf kann die Gabe eines geeigneten Virustatikums erwogen werden (Kap. 9) (Empfehlungsgrad D).

Bei anderen akuten respiratorischen Virusinfektionen der tiefen Atemwege stehen für Erwachsene keine antiviralen Substanzen zur Verfügung (Kapitel 9).

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis (AECB)

Häufige Ursachen von Exazerbationen sind wahrscheinlich virale und/oder bakterielle Atemwegsinfektionen. In ca. 30% der Fälle kann jedoch die Ursache nicht identifiziert werden. Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa*.

Eine mikrobiologische Sputumuntersuchung wird nur bei Patienten mit schwerem Verlauf, mit häufigen (> 2 Exazerbationen pro Jahr) oder bei Verdacht auf multiresistente Erreger empfohlen (Kap. 10.4) (Empfehlungsgrad C).

Die Antibiotikatherapie bei AECB ist ungeklärt. Sie wird empfohlen bei Patienten mit einer Typ-I-Exazerbation nach den Anthonisen-Kriterien bei mittelschwerer bzw. schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) sowie bei AECB-Patienten mit der Notwendigkeit einer Respiratortherapie (Empfehlungsgrad B). Sie wird erwogen bei Patienten aller Schweregrade der COPD mit häufigen Exazerbationen (> 4/Jahr) und mit relevanter kardialer Komorbidität (Empfehlungsgrad D).

Für Patienten mit einer Indikation zur Antibiotikatherapie und einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der FEV1 (50% bis 80% des Solls) ist ein Aminopenicillin ohne Betalaktamaseinhibitor das Mittel der Wahl. Alternativen sind Makrolide und Doxycyclin (Empfehlungsgrad C).

Für Patienten mit einer Indikation zur Antibiotikatherapie und mit schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1 < 50% des Solls) ohne Risikofaktoren für eine Infektion durch *P. aeruginosa* wird ein Aminopenicillin mit Betalaktamaseinhibitor oder ein pneumokokkenwirksames Fluorchinolon empfohlen (Empfehlungsgrad C).

Für Patienten mit einer Indikation zur Antibiotikatherapie mit Risikofaktoren für das Vorliegen einer Infektion durch *P. aeruginosa* oder für Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt oder beatmet werden, wird ein Acylureidopenicillin plus ein Betalaktamaseinhibitor, ein pseudomonaswirksames Carbapenem, ein pseudomonaswirksames Cephalosporin oder ein pseudomonaswirksames Fluorchinolon empfohlen (Kap. 10.6) (Empfehlungsgrad C).

Die Therapiedauer sollte zwischen 7 und 10 Tagen betragen, für neuere Substanzen sind kürzere Therapiezeiten möglich (Kap. 10.7) (Empfehlungsgrad C).

Management der CAP

Das Management der CAP umfasst die Einschätzung des individuellen Risikos eines Patienten für krankheitsbedingte Komplikationen und der Pneumonie-assoziierte Sterblichkeit, die Beurteilung seiner sozialen Situation, die Erfassung individueller Risi-

kofaktoren für bestimmte Erreger bzw. Erregerspektren, die Antibiotikatherapie, die Festsetzung von Verlaufsuntersuchungen und der Dauer der Therapie, die Bestimmung der notwendigen Dauer des Krankenhausaufenthaltes sowie das Vorgehen bei Therapieversagen und bei besonderen Verlaufsformen.

Krankenhauseinweisung

Die Krankenhauseinweisung beruht auf dem klinischen Urteil des Arztes. Diese Entscheidung kann objektiviert werden durch die Verwendung des CRB-65-Index für die Praxis und des CURB-Index in der Notaufnahme eines Krankenhauses. Bei einem CRB-65- bzw. CURB-Index über 0 sollte die Notwendigkeit einer Einweisung erwogen werden (Kap. 11.1) (Empfehlungsgrad B).

Entscheidung zur Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS), Intermediärstation bzw. Station mit intensivierter Überwachung

Wesentlich für die Entscheidung zu einer intensivierten Überwachung (ITS, Intermediärstation oder ähnliche Einrichtungen) ist die klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt, modifiziert durch lokale strukturelle Gegebenheiten. Zur Unterstützung und Absicherung dieser Entscheidung wird die Verwendung des modifizierten ATS-Scores, evtl. des CURB-Scores empfohlen (Kap. 11.2) (Empfehlungsgrad B).

Ambulantes Management der CAP (aCAP)

CAP-Patienten, bei denen eine Behandlung ambulant durchgeführt wird, werden in zwei Gruppen ohne und mit Risikofaktoren wie Krankenhausvorbehandlung, Antibiotika-Vortherapie, Begleiterkrankungen und höheres Alter eingeteilt, da diese Faktoren Einfluss auf die Ätiologie und das diagnostische und therapeutische Vorgehen besitzen (Kap. 12) (Empfehlungsgrad A).

Die Diagnostik bei aCAP-Patienten sollte sich auf eine gründliche klinische Untersuchung, Anfertigen einer Röntgenthorax-Aufnahme und einer Laboruntersuchung zur Erfassung wichtiger biologischer Parameter begrenzen. Eine mikrobiologische Diagnostik wird nicht empfohlen. Bei aCAP-Patienten mit Risikofaktoren sollte die Labordiagnostik entsprechend der Risikokonstellation erweitert und eine mikrobiologische Diagnostik (z.B. aus Sputum) erwogen werden (Kap. 12.1.2) (Empfehlungsgrad B).

Als Therapie der Wahl für die unkomplizierte aCAP im ambulanten Bereich bei Patienten ohne Risikofaktoren wird eine Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillinpräparat, alternativ ein neueres Makrolid oder Doxycyclin empfohlen. Fluorchinolone werden bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (Kap. 12.1.3) (Empfehlungsgrad A).

Als Therapie der Wahl für die komplizierte aCAP bei Patienten mit Risikofaktoren wird eine Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor, alternativ mit pneumokokkenwirksamen Fluorchinolonen empfohlen. Bei Verdacht auf eine Infektion durch Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen kann auch eine Kombinationstherapie in Form einer Betalaktam-Makrolid-Kombination durchgeführt werden (Kap. 12.2.3) (Empfehlungsgrad A).

Eine gute häusliche Versorgung und engmaschige Überwachung der aCAP-Patienten, die Gewährleistung einer ausreichenden

Oxygenierung, einer stabilen Kreislaufsituation und einer sicheren Medikamenteneinnahme und -resorption sind Voraussetzungen für eine ambulante Therapie. Im Zweifelsfall sollte eine kurzfristige Hospitalisierung erwogen werden. Eine klinische Überprüfung des Therapieerfolges nach 48 h ist notwendig (Kap. 12.2.4) (Empfehlungsgrad A).

Management der CAP im Krankenhaus

Hospitalisierte CAP-Patienten werden in zwei Risikogruppen eingeteilt: ohne und mit Risiko für eine Infektion durch *P. aeruginosa*, da dieser Faktor die Therapieentscheidung wesentlich beeinflusst. Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonien durch *P. aeruginosa* sind pulmonale Komorbidität, stationärer Aufenthalt in den letzten 30 Tagen, Glukokortikoidtherapie, Aspiration, Breitspektrum-Antibiotikatherapie oder Malnutrition. Das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Risikofaktoren erhöht zusätzlich die Wahrscheinlichkeit einer Infektion durch diesen Erreger (Kap. 4, Kap. 13) (Empfehlungsgrad B).

Die Diagnostik bei hospitalisierten CAP-Patienten umfasst neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, laborchemische und Blutbilduntersuchungen mit Differenzialblutbild (Empfehlungsgrad A), Bestimmung des C-reaktiven Proteins im Serum zur differenzialdiagnostischen Abklärung von nichtinfektiösen pulmonalen Infiltraten und zur Verlaufsbeurteilung des Krankheitsbildes (Empfehlungsgrad C) sowie die Analyse der arteriellen oder kapillären Blutgase bzw. der Sauerstoffsättigung (Empfehlungsgrad A) (Kap. 13.2).

Eine antimikrobielle Therapie sollte innerhalb der ersten 8 Stunden nach stationärer Aufnahme eingeleitet werden. Diagnostische Maßnahmen dürfen den Therapiebeginn nicht verzögern (Kap. 13.3) (Empfehlungsgrad B).

Als Gesamttherapiedauer werden 7–10 Tage empfohlen. Bei nachgewiesener Infektion durch *P. aeruginosa* sollte die Therapiedauer 8–15 Tage betragen (Kap. 13.2) (Empfehlungsgrad A).

Als gesicherte adjuvante Behandlungsmaßnahmen bei hospitalisierten CAP-Patienten gelten eine Thromboseprophylaxe und eine frühzeitige Mobilisierung und Atemtherapie; empfohlen wird zusätzlich die Verabreichung von Sauerstoff bei Patienten mit arterieller Hypoxämie (Kap. 13.3) (Empfehlungsgrad A).

Kriterien zur Entlassung von CAP-Patienten nach klinischer Stabilisierung sind konstant stabile Vitalzeichen, Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme, sichere orale Medikamenteneinnahme, normaler Bewusstseinszustand sowie das Fehlen anderer klinischer oder psychosozialer Gründe für eine stationäre Behandlung. Zur Beurteilung des klinischen Zustandes wird eine kurzfristige klinische Verlaufskontrolle 3 bis 7 Tage nach Entlassung empfohlen (Kap. 13.4) (Empfehlungsgrad B).

Eine radiologische Abschlussuntersuchung 4 bis 6 Wochen nach Ende der Antibiotika-Therapie sollte insbesondere bei aktiven Rauchern, älteren Patienten (> 65 Jahre) bzw. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen zum Ausschluss von nichtinfektiösen Lungeninfiltraten (z.B. Bronchialkarzinom) erwogen werden (Kap. 13.4) (Empfehlungsgrad B).

Management der CAP im Krankenhaus auf einer Normalstation (hCAP)

Die klinische Bedeutung mikrobiologischer Untersuchungen bei hCAP-Patienten auf einer Normalstation hinsichtlich Therapieentscheidung bzw. Prognose ist ungesichert. Empfohlen werden die Entnahme von zwei Blutkulturen (Empfehlungsgrad B), eine diagnostische Pleurapunktion (Empfehlungsgrad B), die Durchführung des *L. pneumophila*-Antigentest aus Urin (Empfehlungsgrad B) bei allen Patienten dieser Risikogruppe mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Legionelleninfektion sowie eine mikrobiologische Sputumuntersuchung bei nicht antibakteriell vorbehandeltem Patienten mit purulentem Sputum und Gewährleistung der notwendigen logistischen Voraussetzungen (Empfehlungsgrad B) (Kap. 13.2).

Bei hCAP-Patienten ohne Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird trotz des geringen Evidenzniveaus eine Kombinationstherapie bestehend aus einem nicht pseudomonasaktiven Beta-laktamantibiotikum plus einem Makrolid empfohlen. Eine Monotherapie mit einem Beta-laktamantibiotikum ist ebenfalls möglich. Eine Alternative stellt eine Therapie mit pneumokokkenwirksamen Fluorchinolonen dar (Kap. 1.3) (Empfehlungsgrad A).

Bei hCAP-Patienten mit Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird eine Kombinationstherapie aus einem pseudomonasaktiven Beta-laktamantibiotikum in Kombination mit einem Makrolid oder eine Therapie mit einem pseudomonasaktiven Fluorchinolon empfohlen. Eine Monotherapie mit einem pseudomonasaktiven Beta-laktamantibiotikum ist ebenfalls möglich (Kap. 13.2) (Empfehlungsgrad A).

In den ersten Tagen im Krankenhaus sollte die Verabreichung der Antibiotika parenteral erfolgen. Ausnahmen bestehen – je nach klinischer Konstellation – für Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen oralen Bioverfügbarkeit sowie für die orale Gabe von Makroliden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit gleichzeitiger parenteraler Verabreichung der Beta-laktamantibiotika (Kap. 13.2) (Empfehlungsgrad B).

Bei einer parenteralen Initialtherapie sollte eine frühe Therapieumstellung auf eine orale Therapie angestrebt werden (Kap. 13.2) (Empfehlungsgrad A).

Management der CAP im Krankenhaus auf einer Intensivstation, Intermediärstation bzw. unter intensivierter Überwachung (sCAP)

Der mikrobiologischen Diagnostik kommt bei sCAP-Patienten eine größere Bedeutung zu als bei hCAP-Patienten, da sowohl die diagnostische Ausbeute als auch die klinische Relevanz höher ist.

Folgende mikrobiologische Diagnostik wird empfohlen: Blutkulturen, Sputum oder Trachealsekret, Pleurapunktion, *L. pneumophila*-Antigentest (Serogruppe 1) aus Urin, Bronchoskopie (BAL, geschützte Bürste) besonders bei Verdacht auf Vorliegen eines seltenen Erregers sowie zum Ausschluss einer Bronchusstenose. Eine Verbesserung der Prognose der sCAP durch routinemäßige bronchoskopische Diagnostik konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden (Kap. 14.2) (Empfehlungsgrad B).

Da das Risiko eines ungünstigen Ausgangs durch eine inadäquate Therapie wegen Vorliegen einer Resistenz bei sCAP besonders hoch ist, sCAP-Patienten unter einer Monotherapie in einzelnen Studien eine höhere Letalität aufwiesen, sowie zur Erfassung des breiten bakteriellen Erregerspektrums der sCAP, sollte grundsätzlich an dem Anfang der 90er-Jahre entwickelten und häufig evaluierten Konzept der Kombination von Beta-laktamantibiotika mit Nicht-Betalaktamantibiotika festgehalten werden (Empfehlungsgrad B).

Bei sCAP ohne Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird eine Kombinationstherapie mit einem Breitspektrum-Betalaktamantibiotikum und einem Makrolid empfohlen. Die Monotherapie mit einem pneumokokkenwirksamen Fluorchinolon ist eine mögliche Alternative (Kap. 14.3) (Empfehlungsgrad B).

Bei Patienten mit Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* wird zu einer Kombinationstherapie bestehend aus einem pseudomonaswirksamen Beta-laktamantibiotikum und einem Makrolid geraten. Die Kombination aus einem pseudomonaswirksamen Beta-laktamantibiotikum mit einem pseudomonaswirksamen Fluorchinolon ist eine mögliche Alternative, zu der jedoch keine Daten aus klinischen Studien vorliegen (Kap. 14.3) (Empfehlungsgrad B).

Therapieversagen

In 10 bis 25% aller Patienten mit hospitalisierter CAP kann es zu einem primären oder sekundären Therapieversagen kommen, wobei annähernd 10% der Patienten eine progrediente Pneumonie entwickeln. Die möglichen Ursachen für ein Therapieversagen beinhalten infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen. Aus klinischer Sicht ist die Unterteilung des primären Therapieversagens in die progrediente Pneumonie und die klinisch und radiologisch persistierende Verlaufsform sinnvoll.

Das diagnostische Vorgehen bei Therapieversagen ist komplex und beinhaltet neben einer gründlichen Anamnese, körperlichen Untersuchung, Berücksichtigung epidemiologischer Daten, Überprüfung der bisherigen Antibiotikaauswahl und -dosierung den Ausschluss nichtinfektiologischer Ursachen durch geeignete bildgebende Verfahren bzw. den Ausschluss von extrapulmonalen Infektionen. Im Einzelfall können mikrobiologische Untersuchungen auf Bakterien und Resistenz aus Sputum, Trachealsekret, bronchoalveolärer Lavage, Blut, Urin, Pleurapunktat bzw. Lungenbiopsat notwendig werden – in Abhängigkeit von der klinischen Konstellation auch auf seltene Erreger wie Mykobakterien und Pilze (Empfehlungsgrad B).

Als Therapieoptionen bei Therapieversagen kommen in Abhängigkeit von der Klinik eine Umstellung auf eine Antibiotikatherapie gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaften im Falle einer nicht Leitlinien-gerechten initialen kalkulierten Behandlung, die Überprüfung der Antibiotikatherapie auf bestehende Erregerlücken im antimikrobiellen Spektrum, eine parenterale Verabreichung bzw. eine Kombinationstherapie in Betracht. Eine Wirksamkeit gegen *S. pneumoniae* sollte auf jeden Fall auch nach der Umstellung beibehalten und Antibiotika-Kombinationen mit einem breiten antimikrobiellen Spektrum unter Einschluss von *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MRSA), *Legionella* spp. und Anaerobiern verabreicht werden (Kap. 15) (Empfehlungsgrad B).

Pleuraerguss

Der parapneumonische Pleuraerguss ist nicht ausreichend systematisch erforscht. Folgende Optionen je nach Größe des Ergusses und Vorliegen von Komplikationen stehen zur Verfügung: Keine Intervention, Entlastungspunktion, Anlage einer Thoraxsaugdrainage ohne lokale Fibrinolyse, Anlage einer Thoraxsaugdrainage mit lokaler Fibrinolyse, Video-assistierte Thorakoskopie mit postinterventioneller Thoraxsaugdrainage sowie chirurgische Exploration (Thorakotomie mit oder ohne Dekortikation bzw. Rippenresektion) (Kap. 16.1).

Aspirationspneumonie

Die Aspiration stellt einen Risikofaktor für *Enterobacteriaceae* dar, so dass eine kalkulierte Therapie diese Erreger berücksichtigen muss. Da eine ätiologische Rolle von anaeroben Bakterien bei der Aspirationspneumonie nicht grundsätzlich ausgeschlossen ist und die überwiegende Anzahl der Anaerobier Betalaktamase produzieren, sollte ein Betalaktam-Antibiotikum mit einem Betalaktamaseinhibitor kombiniert werden. Alternativ können eine Kombination aus einem Cephalosporin mit Clindamycin, das Fluorchinolon Moxifloxacin oder ein Carbapenem eingesetzt werden (Kap. 16.2) (Empfehlungsgrad D).

Lungenabszess

Bakterien sind die häufigsten Erreger von Lungenabszessen. Andere Ätiologien wie Pilze (z. B. nekrotisierende Aspergillose) und *Echinococcus* spp. müssen jedoch in Betracht gezogen werden. Bakterielle Mischinfektionen überwiegen, und in 20–90% werden obligate Anaerobier nachgewiesen.

Die Bronchoskopie ist bei Verdacht auf Lungenabszess unerlässlich, um eine bronchiale Obstruktion auszuschließen und ggf. auch zu beseitigen. Eine Ableitung des Sekretes ist notwendig. Die Durchführung eines CT-Thorax, um Lokalisation und Größe des Abszesses und seine Nähe zu angrenzenden Strukturen beurteilen zu können, wird empfohlen (Empfehlungsgrad C).

Zur Therapie des Lungenabszesses wird ein Aminopenicillin zusammen mit einem Betalaktamasehemmer bzw. die Kombination eines Cephalosporins der Gruppe 2 oder 3 mit Clindamycin empfohlen (Kap. 16.4) (Empfehlungsgrad B).

Prävention der CAP

Studien und Metaanalysen zeigen eine ausreichende Schutzwirkung der Influenza-Vakzine für respiratorische Erkrankungen, für Pneumonien, für Hospitalisation und für einen tödlichen Ausgang. Die absolute Risikoreduktion ist dabei zwei- bis fünfmal höher bei Hochrisiko-Gruppen als bei gesunden älteren Personen (Kap. 18.1).

Es wird in Übereinstimmung mit der STIKO eine jährliche Influenza-Impfungen im Herbst für alle Personen mit einem erhöhten Risiko für Influenza-Komplikationen empfohlen (Kap. 18.1) (Empfehlungsgrad A).

Studien zeigen, dass der 23-valente kapsuläre Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff wirksam bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien bei jungen gesunden Erwachsenen und invasive Pneumokokkenerkrankungen durch resistente Erreger verhindert. Auch eine Reduktion des Risikos für eine gesicherte

Pneumokokken-Pneumonie bei geimpften Personen > 55 Jahre konnte demonstriert werden, wenngleich die Aussagekraft hinsichtlich des präventiven Effektes der Pneumokokken-Impfung in der älteren Population gering ist (Kap. 18.2).

Es wird in Übereinstimmung mit der STIKO eine regelmäßige Pneumokokkenschutzimpfung für alle Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Pneumokokkenerkrankung empfohlen (Kap. 18.2) (Empfehlungsgrad A).

Die Kombinationsimpfung gegen Influenza/Pneumokokken führt zu einer Verminderung der Hospitalisierungsrate aufgrund einer Influenzavirus-Infektion, einer Pneumonie, einer Pneumokokken-Pneumonie sowie einer invasiven bakteriämischen Pneumokokken-Infektion. Ebenso konnte eine deutliche Reduktion der Letalität bei entsprechend geimpften Personen nachgewiesen werden (Kap. 18.2).

Eine regelmäßige Influenza- und Pneumokokken-Impfung bei Risikopersonen wird empfohlen (Kap. 18.2) (Empfehlungsgrad A).

Inhalatives Zigarettenrauchen ist als Risikofaktor bekannt. Aufgeben des Rauchens sollte daher angestrebt werden (Kap. 18.3) (Empfehlungsgrad A).

Pharmakoökonomie

Die aktuell vorhandenen pharmakoökonomischen Untersuchungen können die Erstellung einer Empfehlung nur bedingt unterstützen, da nur eine kleine Menge relevanter Therapieszenarien abgebildet werden, kaum Head-to-Head-Vergleiche von in Deutschland konkurrierenden Therapien vorliegen, die Therapiebedingungen nicht auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, die untersuchten Patientengruppen keine validen Schlussfolgerungen für die Praxis zulassen oder die gewählte Methodik intransparent oder im Sinne des Auftraggebers der Studie ausgerichtet ist (Kap. 19).

Planmäßige Überarbeitung

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 31.12.2008. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen der Leitlinie stehen, sind umgehende Berichtigungen in den Fachzeitschriften vorgesehen.

1 Struktur der Leitlinie

1.1 Vorwort

Die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e.V. (DGP), die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) sowie das Kompetenz-Netzwerk CAPNETZ Deutschland haben vereinbart, eine gemeinsame Leitlinie über „Ambulant erworbene Pneumonie/tiefe Atemwegsinfektionen“ zu formulieren. Hierzu wurde eine Leitlinien-Arbeitsgruppe gegründet, die sich aus Vertretern der drei beteiligten Fachgesellschaften sowie je einem Vertreter von CAPNETZ und der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) zusammensetzte (vergl. Anhang Teilnehmer der Arbeitsgruppe). Fachlich repräsentierten die Mitglieder die Disziplinen Pneumologie, Infektiologie, Klini-

sche Mikrobiologie, Epidemiologie, Pharmakoökonomie sowie Internistische Intensivmedizin.

1.2 Ziele der Leitlinie

Ziel dieser S3-Leitlinie ist die Etablierung von Standards in Diagnostik und Therapie von ambulant erworbenen Pneumonien/tiefen Atemwegsinfektionen zum rationalen Einsatz der antimikrobiellen Substanzen, zur Reduktion des Gebrauchs von Antibiotika bei fehlender Indikation und zur Vermeidung eines extensiven Einsatzes von Antibiotika bzw. eines einseitigen Einsatzes von bestimmten Antibiotikaklassen und damit die Vermeidung der Entwicklung von Resistenzen. Dies beinhaltet eine kritische Würdigung der klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Diagnostik, eine transparente Stadieneinteilung und Risikostratifizierung und die Empfehlung einer risikoadaptierten antimikrobiellen Therapie mit dem Ziel, einen bestmöglichen Behandlungserfolg in Verbindung mit einem auf Wirtschaftlichkeit ausgerichteten Management der Patienten zu ermöglichen. Die Erstellung erfolgte nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (AWMF) für die Entwicklung einer S3-Leitlinie, um eine nach Evidenz-basierten Kriterien orientierte, hochwertige medizinische Versorgung und gutes ärztliches Handeln im Management ambulant erworbener tiefer Atemwegsinfektionen zu ermöglichen sowie um medizinische Entscheidungen in diesem Kontext auf eine rationale Basis zu stellen.

Die Leitlinie soll dem behandelnden Arzt eine rationale und evidenzbasierte Handlungsanweisung geben, um eine ausreichende, angemessene und wirtschaftliche Therapie dieser Erkrankungen sicher zu stellen. Die Leitlinie fokussiert den „Standard“-Patienten und kann daher nicht auf alle Möglichkeiten und spezifischen Fragen eine Antwort geben; sie ist als eine strukturierte Matrix zu verstehen, unter deren Zuhilfenahme medizinische Probleme und Fragen sachgerecht gelöst werden können.

Sie wendet sich an alle niedergelassenen und am Krankenhaus tätigen Ärzte, an Krankenpflegekräfte sowie an Mitarbeiter von Organisationen, die im Bereich des Gesundheitswesens tätig sind bzw. in direkter oder indirekter Weise in die Behandlung und Betreuung von Patienten mit akuten Atemwegsinfektionen eingebunden sind.

1.3 Erstellung der Leitlinie

Die Entwicklung der Leitlinie wurde in zwei Stufen durchgeführt. Das Resultat des Entwicklungsprozesses ist eine Leitlinie der Stufe 3 im Kontext des Drei-Stufen-Konzeptes der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. (s. Tab. 1). Kernpunkt ist ein kombinierter formaler Konsensusfindungsprozess aus nominalem Gruppen- und Konsensusprozess, der multidisziplinär ausgerichtet war.

1.3.1 Literaturrecherche

Nach Auswahl und Definition des Leitlinienthemas und Gliederung des Arbeitsprogrammes wurden den Autoren Aufgabenbereiche mit einem Koreferenten zugeordnet. Die Literaturrecherche wurde mittels Datenbanken, z.B. Cochrane Library, DIMDI-Literaturdatenbanken-Superbases, Medline, NHS-Database PubMed sowie mit der eigenen Handbibliothek, über Internetsuchmaschinen und individueller Suche bei infrage kommenden Ein-

Tab. 1 Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF

1. Stufe (S1): Expertengruppe	Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erarbeitet im formellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.
2. Stufe (S2): Formale Konsensusfindung	Vorhandene Leitlinien der Stufe 1 werden in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren beraten und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet. Formale Konsensusfindungsmethoden sind nominale Gruppenprozess, Delphimethode und Konsensuskonferenz. Sie enthalten eine Diskussion der Evidenz für die verabschiedeten Statements. Für die Durchführung ist die Mitarbeit von Methodikern hilfreich.
3. Stufe (S3): Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung	Der formale Konsensusprozess wird durch folgende systematische Elemente erweitert: <ul style="list-style-type: none"> – Logische Analyse (klinischer Algorithmus) – Evidenz-basierte Medizin – Entscheidungsanalyse – Outcome-Analyse.

richtungen und Organisationen (Universitätsklinik, Forschungseinrichtungen, pharmazeutische Industrie) durchgeführt. Die infrage kommende Literatur wurde systematisch gesammelt, gesichtet und nach einem einheitlichen Klassifikationsschema bewertet.

Folgende Suchwörter (deutsch und englisch) wurden verwendet (Auswahl durch die einzelnen Autoren): (1) community-acquired pneumonia, (2) lower respiratory tract infection (3) acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis/COPD, (4) influenza; die Titel dieser Publikationen wurden systematisch auf folgende Zusatzbegriffe untersucht: epidemiology, risk factors, diagnosis, microbiologic diagnostic procedures, microbiological diagnosis, etiology, bacteriology, serodiagnosis, antigen detection, blood culture, sputum, bronchoalveolar lavage, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia* bzw. *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, Influenza Virus, Respiratory Syncytial Virus, SARS, resistance, penicillin resistance, macrolide resistance, fluoroquinolone resistance, doxycyclin resistance, legionella urinary antigen, pneumococcal urinary antigen, molecularbiological diagnostics, treatment, management, outpatient or in-hospital treatment, intensive care, critical care, mechanical ventilation, respiratory failure, sepsis, abscess formation, pleural effusion, pleural empyema, antibiotic treatment, oral antibiotic therapy, intravenous antibiotic therapy, improvement, stability, discharge, discharge criteria, resistance, outcome. Des Weiteren wurde die jeweils zitierte Literatur in den Publikationen berücksichtigt. Insgesamt wurden von den einzelnen Autoren zwischen 1215 und 1349 Abstracts (Minimal- und Maximalangaben) und zwischen 234 und 548 Artikel im Volltext auf Inhalt überprüft. 427 Publikationen wurden bewertet und im Text zitiert.

Die Klassifizierung der Evidenz und des Empfehlungsgrades erfolgte nach dem Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999) (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Tab. 2 zeigt das Klassifizierungsschema für Therapiestudien, für Diag-

nose-Studien wurde die entsprechend modifizierte Klassifikation des Oxford Centre of Evidence Based Medicine verwendet. Die Literatur wurde von jedem Autor bewertet und mit dem Koreferenten abgeglichen. Sie wurde gleichzeitig durch ein Mitglied der Leitlinien-Arbeitsgruppe verblindet bewertet und abschließend mit der Bewertung der Autoren verglichen. Bei Diskrepanzen wurde ein Konsens innerhalb der Arbeitsgruppe erzielt.

Tab. 2 Klassifizierung der Evidenz: Evidenzlevel (1–5) und Empfehlungsgrade (A–D) nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999) [6] (5)

Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Beschreibung
A	1 a	Evidenz durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	1 b	Evidenz durch eine geeignet geplante RCT
	1 c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	2 a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	2 b	Evidenz durch eine gut geplante Kohortenstudie/RCT mäßiger Qualität (z. B. < 80 % Follow-up)
	2 c	Evidenz durch Outcome-Research-Studien
C	3 a	Evidenz durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
	3 b	Evidenz durch eine Fall-Kontrollstudie
D	4	Evidenz durch Fallserien/Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
D	5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

1.3.2 Formulierung der Empfehlungen

Nach dem Schreiben der Manuskripte und Korrektur durch die Koreferenten wurden sie durch die Leitlinien-Arbeitsgruppe gemeinsam überarbeitet und nach Mehrheitsentscheidung akzeptiert. Dieses Manuskript (vorläufige Leitlinie) wurde in einer Konsensuskonferenz, die in Berlin vom 19. 01. bis 20. 01. 2005 abgehalten wurde, überarbeitet, verändert und ergänzt. Die relevante Literatur wurde den Teilnehmern der Konsensuskonferenz vor dem Treffen zusammen mit dem vorbereiteten Manuskript zur Verfügung gestellt. Zur Konsensus-Konferenz wurden die im Anhang (s. Anhang 20.2) aufgeführten Fachgesellschaften bzw. Einrichtungen eingeladen. Mitglieder der Konsensuskonferenz waren Experten auf den Gebieten der Infektiologie, Pneumologie, Intensivmedizin, Anästhesiologie, Pharmakologie, Mikrobiologie, antibakteriellen Chemotherapie, Epidemiologie, Pharmakoökonomie sowie Qualitätsmanagement. Jede Fachgesellschaft konnte 2 Sachverständige benennen. Die Leitlinie wurde nach Änderungen und Ergänzungen durch die Konferenz nach einem nominalen Gruppenprozess, der durch den Vertreter der AWMF geleitet wurde, angenommen.

Nach Überarbeitung des Manuskriptes wurde die Fassung in einem sich anschließenden Delphi-Verfahren von den Mitgliedern der Konsensuskonferenz mehrheitlich angenommen. Eine Einbin-

dung der pharmazeutischen Industrie in den Prozess der Leitlinienentwicklung wurde von der Konsensuskonferenz nicht befürwortet. Nach Überprüfung und Begutachtung der Leitlinie durch die federführenden Fachgesellschaften wurde die Leitlinie von den Vorständen der drei Fachgesellschaften als offizielle Verlautbarung autorisiert.

Die Leitlinien-Erstellung wurde am 27. 02. 2003 begonnen und am 27. 06. 2005 formal abgeschlossen.

1.4 Finanzierung

Die Finanzierung der Leitlinien-Erstellung erfolgte über die beteiligten Fachgesellschaften und die CAPNETZ-Stiftung sowie durch Verkauf einer Kurzversion der Leitlinie an einen wissenschaftlichen Verlag. Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich, eine Vergütung erfolgte nicht. Reisekosten und anderweitige Auslagen wurden entsprechend dem Bundes-Dienstreisegesetz bzw. nach den im Hochschulbereich üblichen Richtlinien abgerechnet. Themen und Inhalte der Leitlinie wurden in keiner Weise beeinflusst. Um eine größtmögliche Unabhängigkeit zu erreichen, wurde ausdrücklich auf eine Finanzierung durch die pharmazeutische Industrie verzichtet.

1.5 Implementierung/Publikation

Die Leitlinie „Ambulant-erworbene Pneumonie/tiefe Atemwegsinfektionen“ wird in den Fachzeitschriften der drei beteiligten Fachgesellschaften, „Chemotherapie-Journal“, „Pneumologie“ und „Infection“ der Fachöffentlichkeit zur Kenntnis gebracht. Eine Kurzversion wird über einen wissenschaftlichen Verlag in den Handel kommen. Eine englische Version und Publikation wird angestrebt, um den wissenschaftlichen Dialog mit den europäischen Fachgesellschaften zu gewährleisten. Die Leitlinie wird im Internet auf den Seiten der AWMF (<http://awmf.org>) einsehbar sein.

1.6 Planmäßige Überarbeitung

Die Leitlinie hat eine Gültigkeit bis 31. 12. 2008. Bei neuen, relevanten und anerkannten Erkenntnissen, die im Gegensatz zu Aussagen der Leitlinie stehen, sind umgehende Berichtigungen in den Fachzeitschriften vorgesehen.

1.7 Prozessqualität

Untersuchungen über die Bedeutung von Leitlinien in der Medizin weisen darauf hin, dass die Implementierung von Leitlinien die Prognose der Patienten verbessern kann [1] (2b), [2] (2b). Studien zur Kosteneffektivität von Leitlinien in der Behandlung von Pneumonien zeigen unterschiedliche Effekte. In Abhängigkeit von Alter und Grunderkrankungen und logistischen Bedingungen vor Implementierung sind sowohl Kosteneinsparungen als auch Kostensteigerungen bei Leitlinien-orientierter Behandlung beschrieben worden [1] (2b), [3] (2c). Günstig beeinflusst wurden Endpunkte wie Dauer des stationären Aufenthaltes, Häufigkeit parenteraler Antibiotikagaben, Dauer parenteraler Antibiotikagaben bzw. Rate an Behandlungsfehlern und Letalität [1] (2b), [4] (2b), [5] (2b). Diese eignen sich daher als Qualitätsindikatoren für Outcome-Analysen. Nach Einführung und Einsatz in der täglichen Praxis wird ein positiver, kosteneinsparender Effekt der Leitlinie auf die Hospitalisierungsrate von Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen, auf die Dauer der stationä-

ren Behandlung sowie auf Letalität und Mortalität im weiteren Verlauf erwartet.

1.8 Evaluation der Leitlinie

Da eine Leitlinie formal als These aufzufassen ist, ist eine Evaluation der Leitlinie in einem angemessenen Zeitraum geplant. Als wissenschaftlicher und organisatorischer Rahmen erscheinen zum Beispiel das Kompetenzzentrum CAPNETZ oder die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung mit der externen vergleichenden Qualitätssicherung nach § 137 SGB V hierzu geeignet. Mögliche Qualitätsindikatoren sind z. B. Mortalität in Abhängigkeit der Schwere der Erkrankung, Dauer des stationären Aufenthaltes bzw. Wiederaufnahmerate in Relation zur Adhärenz der untersuchten Managementstrategien an die vorliegende Leitlinie und Änderung im Ordnungsverhalten antimikrobieller Substanzen. Ein konkretes Evaluationskonzept wird von einer eigens hierfür gegründeten Arbeitsgruppe erarbeitet.

2 Definitionen

Schwerpunkt der Leitlinie ist die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und das Management der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP – englisch: community-acquired pneumonia) des erwachsenen Patienten, definiert als eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms und angrenzender Organe. Der Ausdruck „ambulant erworben“ grenzt sich von einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie in der Weise ab, dass die Infektion im privaten oder beruflichen Umfeld „zu Hause“ erworben wurde, während sich die klinische Symptomatik bei Vorliegen einer nosokomial erworbenen Pneumonie nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus entwickelt haben muss [7] (5). Pneumonien, die nach stationärer Entlassung auftreten, werden auch als ambulant erworben definiert, wobei diese Unterscheidung unscharf ist. Daher werden alle Patienten, die innerhalb der ersten vier Wochen nach stationärer Entlassung eine Pneumonie entwickeln, in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt [8] (5), [9] (2c). Die Leitlinie gilt hingegen für Patienten mit CAP in Alten- und Pflegeeinrichtungen. Die Besonderheiten dieser Patientengruppe werden durch Einbeziehung von Alter und Grunderkrankung berücksichtigt.

Da in der Praxis nicht routinemäßig eine Differenzierung zwischen akuter tiefer Atemwegsinfektion und Pneumonie erfolgt, wurde die Leitlinie auf akute Infektionen im Bereich der tiefen Atemwege mit Betonung der antimikrobiellen Therapie erweitert. Für alle nichtinfektiologischen Aspekte wird auf die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch-obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem verwiesen [10] (5).

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten ohne Abwehrschwäche. Patienten mit primären oder sekundären Immundefekten nach Organtransplantation, mit Neutropenie < 1,0/nl, HIV-Infektion, hämatologischen Systemerkrankungen bzw. unter medikamentöser Immunsuppression sind ausdrücklich ausgenommen. Es wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie verwiesen [11] (5). Ebenfalls ausgenommen sind ter-

minal kranke Patienten, bei denen die Pneumonie eine erwartete tödliche Erkrankung darstellt, sowie Patienten mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose.

3 Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung

Die CAP ist die häufigste registrierte Infektionserkrankung weltweit [12] (5). Aufgrund der fehlenden Meldepflicht sind epidemiologische Daten aus Deutschland unzureichend. Das statistische Bundesamt gab für 2000 insgesamt 244 844 Patienten an, die mit der Hauptdiagnose Pneumonie in deutschen Krankenhäusern behandelt wurden [13] (4). Dies beinhaltet allerdings sowohl im Krankenhaus erworbene wie ambulant entstandene Infektionen, wobei letztere jedoch die überwiegende Zahl darstellen dürften. Unbekannt ist, wie viele CAP-Fälle ambulant behandelt und wie viele Patienten stationär aufgenommen wurden. Amerikanische Studien zeigten, dass jede zweite CAP ambulant behandelbar ist [14] (1b). CAP geht mit einer beachtlichen Letalität einher. In den USA stellt diese Erkrankung die sechshäufigste Todesursache dar, wobei eine Steigerung von 0,5 – 1 % jährlich zu verzeichnen ist [15] (5). Gründe hierfür sind einerseits die veränderte Bevölkerungsdemografie mit Steigerung der Lebenserwartung und andererseits die bessere Therapie chronischer Erkrankungen.

Bei älteren Patienten mit Begleiterkrankungen tritt CAP häufiger auf [16] (4). Während die Letalität an CAP im ambulanten Bereich mit knapp 1 % gering ist, kann sie bei hospitalisierten Patienten bis auf 20 % ansteigen [17] (2a). In Deutschland weist das statistische Bundesamt für 2002 über 19 000 Todesfälle infolge einer Pneumonie auf, wobei diese Zahl aufgrund unzuverlässiger Angaben in Totenscheinen wahrscheinlich zu niedrig ist [18] (4). CAPNETZ zeigt in ersten Ergebnissen eine durchschnittliche Letalität um 11 % [19] (4). Insgesamt wurden in CAPNETZ allerdings deutlich mehr stationäre als ambulante Patienten untersucht, was zu einer Überschätzung der mittleren Sterblichkeit führen dürfte.

Die sozialmedizinische und ökonomische Bedeutung der akuten Exazerbation (AECB) einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (englisch: „chronic obstructive pulmonary disease“, COPD) dürfte die der CAP nochmals deutlich übersteigen. Verlässliche epidemiologische Daten zur COPD und AECB aus Deutschland liegen nicht vor. Hierfür verantwortlich sind vor allem unterschiedliche Definitionen der COPD und insbesondere der AECB in der Literatur. Zudem ist von einer hohen Dunkelziffer von Patienten, die noch nicht diagnostiziert wurden, auszugehen. Schätzungen nennen eine Prävalenz der diagnostizierten und behandelten COPD in Deutschland von 1 – 3 %, die durchschnittliche Anzahl an Exazerbationen wurde in einer aktuellen Erhebung aus Deutschland in Abhängigkeit von der Definition der AECB, jedoch unabhängig vom COPD-Schweregrad, mit 1 – 2,7 pro Patient und Jahr angegeben [20] (4).

4 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum der CAP weist erhebliche Variationen auf, die auf geografische Unterschiede sowie auf Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulationen (Alter, Begleiterkrankungen, Art der häuslichen Unterbringung), Einsatz diagnostischer Verfahren bzw. Schweregrad und Ort der Behandlung zurückzuführen sind. In der Tab. 3 sind die relativen Häufigkeiten der wichtigsten CAP-Erreger aufgeführt. Die meisten publizierten Daten zur Ätiologie der CAP wurden in Untersuchungen in den USA [21] (4), Großbritannien [22] (2c) und Spanien [23] (2c) erhoben; es handelte sich überwiegend um stationäre Patienten. Auch wenn sich dabei in Teilbereichen nationale Besonderheiten zeigen, ist die Grundtendenz in allen Ländern ähnlich. *S. pneumoniae* (25–45% aller gesicherten Fälle) ist der wichtigste Erreger. Bei jüngeren Patienten kommt *M. pneumoniae* eine nennenswerte Bedeutung zu. Die Prävalenz von *C. pneumoniae* und *Legionella* spp. bleibt dagegen unklar. Der Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt in erster Linie darin begründet, dass ein Goldstandard für die Chlamydien-Diagnostik fehlt. Ähnliche diagnostische Probleme bestehen bei Legionelleninfektionen. Hier haben sich die diagnostischen Möglichkeiten durch die Einführung des Legionellenantigentests im Urin verbessert. Das Auftreten von Legionellosen weist erhebliche regionale Unterschiede auf.

Tab. 3 Häufigkeit von Erregern der ambulant erworbenen Pneumonie in Europa (unterschiedliche Stichproben, Mittelwert mit Minimal- und Maximalwert in %)

Erreger	ambulant [27] (4), [28] (4), [29] (4), [30] (4)	hospitalisiert/ Normalstation [31] (4), [32] (2c), [33] (2c), [34] (4), [35] (3b), [23] (2c)	hospitalisiert/ Intensivstation [23] (2c), [36] (2c), [37] (4), [38] (2b)
<i>S. pneumoniae</i>	38 (30–49)	27 (15–48)	28 (20–31)
<i>M. pneumoniae</i>	8 (n. g. – 13)	5 (2–9)	2 (n. g. – 3)
<i>H. influenzae</i>	13 (4–22)	6 (n. g. – 7)	7 (n. g. – 10)
<i>C. pneumoniae</i>	21 (n. g. – 32)	11 (n. g. – 17)	4 (n. g. – 7)
<i>S. aureus</i>	1,5 (n. g. – 2)	3 (n. g. – 4)	9 (n. g. – 22)
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	4 (1–8)	9 (2–18)
<i>P. aeruginosa</i>	1	3 (n. g. – 4)	4 (n. g. 5)
<i>Legionella</i> spp.	0	5 (2–8)	12 (n. g. – 23)
<i>C. burnetii</i>	1	4 (n. g. – 11)	7
Resp. Viren	17 (n. g. – 35)	12 (n. g. – 23)	3 (n. g. – 6)
ungeklärt	50 (40–66)	41 (25–58)	45 (34–57)

n. g. = nicht gefunden

Mit zunehmendem Alter nehmen *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* als Ursache von CAP zu [24] (2c). Der Nachweis dieser Erreger ist mit einer hohen Letalität assoziiert [22] (2c), [25] (2c). Es konnte bisher allerdings nicht gezeigt werden, ob das Alter ein unabhängiger Risikofaktor für diese Erreger ist, oder ob Kofaktoren wie Begleiterkrankungen oder vorausgegangene Antibiotikatherapien bzw. Krankenhausaufenthalte hierfür ausschlaggebend sind. Auch die Rolle von Anaerobiern als Pneumonieerreger ist umstritten [26] (5). In der Tab. 4 ist der Einfluss demografischer, epidemiologischer und klinischer Konstellationen auf das

Tab. 4 Zusammenhang zwischen Erregerspektrum und anamnestischen Angaben

- Antibiotika-Vortherapie: Eine Antibiotika-Vortherapie prädisponiert zu Infektionen durch resistente Erreger [39] (2c)
- Reiseanamnese: Bei Reiseanamnese in Länder mit hoher Legionellose-Prävalenz und/oder Exposition gegenüber Wasser aus speziellen Aufbereitungsanlagen ist eine Infektion durch *Legionella* spp. differenzialdiagnostisch zu berücksichtigen [40] (4).
- Alter: Bei älteren Patienten über 65 Jahren werden vermehrt gramnegative Erreger gefunden, wobei diese Assoziation nicht konstant in allen Untersuchungen beobachtet wird [31] (4), [41] (2c), [42] (5), [43] (2c). Es konnte bisher nicht überzeugend gezeigt werden, ob das Alter einen unabhängigen Risikofaktor für diese Erreger darstellt oder ob die Kofaktoren Komorbidität und Antibiotika-Vorbehandlung bzw. vorangegangene Hospitalisation hierfür ausschlaggebend sind.
- Alten- und Pflegeeinrichtungen bzw. Krankenhausvorbehandlung: Bei Patienten aus einem Pflegeheim/Altersheim ist vermehrt mit Infektionen durch *Enterobacteriaceae* und *S. aureus* sowie mit Aspirationspneumonien zu rechnen [24] (2c). Diese Assoziation wurde bisher nur in Untersuchungen in den USA gefunden.
- chronische Lungenerkrankungen: Bei strukturellen Lungenerkrankungen wie chronisch-obstruktiver Bronchitis sind vermehrt Infektionen durch *H. influenzae* und bei fortgeschrittener Erkrankung der COPD, Mukoviszidose oder Bronchiektasen *S. aureus* und *P. aeruginosa* zu berücksichtigen [44] (4), [45] (2c).
- Tierkontakte: Bei Kontakten zu Vögeln ist *C. psittaci*, bei Kontakt zu Schafen *C. burnetii* zu berücksichtigen [46] (5).
- Steroid-Vortherapie: Bei Patienten mit einer vorbestehenden Steroidtherapie von mindestens 10 mg/d Prednisolonäquivalent über eine Dauer von mindestens vier Wochen ist ein gehäuftes Auftreten von *P. aeruginosa* und *Legionella* spp. beschrieben worden [36] (2c), [47] (5). Das gleiche trifft für Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen (COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose) und stationärem Aufenthalt in den letzten 30 Tagen (mehr als 2 Tage) zu [48] (2c).

Erregerspektrum exemplarisch dargestellt. Tab. 5 listet die Risikofaktoren für Infektionen durch *P. aeruginosa* auf.

Ein Überblick über das Erregerspektrum der anderen in dieser Leitlinie behandelten tiefen Atemwegsinfektionen ist in den einzelnen Kapiteln angeführt.

Tab. 5 Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonien durch *Pseudomonas aeruginosa* [23] (2c), [24] (2c), [36] (2c), [47] (5), [48] (2c), [49] (4), [50] (2c), [51] (4)

- pulmonale Komorbidität (strukturelle chronische Erkrankungen wie COPD im GOLD-Stadium IV, Bronchiektasen, Mukoviszidose) (OR 2.8)*
- stationärer Aufenthalt in den letzten 30 Tagen, länger als 2 Tage, allerdings nicht in den letzten 7 Tagen vor Beginn der akuten Pneumonieepisode (OR 3.5)*
- Glukokortikoidtherapie (mindestens 10 mg Prednisolonäquivalent über mindestens 4 Wochen) (OR 1.9)
- Aspiration (OR 2.3)
- Breitspektrum-Antibiotikatherapie über mehr als 7 Tage innerhalb des letzten Monats
- Malnutrition

* In einer Multivariatanalyse waren das Vorliegen einer pulmonalen Komorbidität sowie eine vorangegangene Hospitalisierung unabhängige Prädiktoren für eine Infektion durch *P. aeruginosa* und sind daher für eine differenzialtherapeutische Entscheidung von wesentlicher Bedeutung. Zusätzlich steigt mit der Anzahl der einzelnen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Infektion durch gramnegative Bakterien (*Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa*) (Vorliegen eines Risikofaktors: 9,6%; Vorliegen von ≥ 3 Risikofaktoren: 50%) [48] (2c).

Sowohl mit serologischen Methoden als auch durch Direktnachweis oder Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NAT) konnte in einer Vielzahl von Studien in ca. 10–25 % aller Fälle ein Virusnachweis geführt werden. Neben Influenzaviren als häufigste Viren kommt RSV-, Adeno-, Corona- und Enteroviren eine Bedeutung zu. Der Virusnachweis ist häufig mit einem gleichzeitigen Bakteriennachweis gekoppelt, wobei Pneumokokken und *S. aureus* im Vordergrund stehen [52] (2c), [53] (4). Isolierte primäre Virus-pneumonien dürften eher selten sein. Häufig führt jedoch die virusbedingte Schädigung des Bronchialepithels zu bakteriellen Superinfektionen mit schwerem Verlauf.

Die durch das humane SARS-assoziierte Coronavirus ausgelöste Epidemie des schweren akuten Atemnotsyndrom (SARS) hat die Gefahr durch neue virale Erreger deutlich vor Augen geführt. Nach erfolgreicher Bekämpfung dieser Epidemie durch eine konzentrierte Aktion der WHO traten 2004 – mit Ausnahme einiger weniger durch Unachtsamkeit in Forschungslaboratorien übertragener Fälle – keine neuen Erkrankungen auf. In Bereichen, in denen ein sehr enges Zusammenleben von Tier und Mensch anzutreffen ist (z.B. Südostasien), muss jedoch auch in Zukunft mit dem Auftreten neuer Krankheitserreger gerechnet werden. Für aktuelle Informationen wird auf die Internetadresse des Robert Koch-Institutes (www.RKI.de) der World Health Organization (www.who.org) und der Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov) verwiesen.

5 Resistenzsituation

Antibiotikaresistenzen haben in den letzten zehn Jahren bei den klassischen Erregern von tiefen Atemwegsinfektionen wie *S. pneumoniae*, *H. influenzae* und *M. catarrhalis*, regional und weltweit zugenommen.

5.1 Resistenzsituation bei *Streptococcus pneumoniae*

5.1.1 Resistenz gegenüber Penicillin G

Die verminderte Empfindlichkeit (minimale Hemmkonzentration [MHK] – Grenzwerte des National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS – jetzt: CLSI] der USA zwischen 0,125 und 1 mg/l) und die Penicillinresistenz (definiert ab MHK: $\geq 2,0$ mg/l) von Pneumokokken haben eine geringe klinische Relevanz bei respiratorischen Infektionen [50] (2c), [54]

(2c), [55] (4), [56] (2c), [57] (4), [58] (2c). In einer Publikation der Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, USA) wurde die Penicillin-Resistenz erst bei einer MHK von ≥ 4 mg/l als klinisch relevant eingeschätzt [59] (2b).

Sowohl Penicillin G als auch Aminopenicilline und Cephalosporine der Gruppe 3a (Cefotaxim und Ceftriaxon) sind aufgrund ihrer günstigen pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften in der Lage, Infektionen der Atemwege durch Pneumokokken mit verminderter Penicillin- und Cephalosporin-Empfindlichkeit effektiv zu sanieren. Das trifft für Cephalosporine der Gruppen 1 und 2 wegen der schlechteren In-vitro-Aktivität und ungünstiger pharmakodynamischer Eigenschaften nicht zu.

Insgesamt ist die Penicillin-Resistenz-Rate von Pneumokokken in Deutschland nach derzeitiger NCCLS-Definition im Vergleich zu anderen europäischen Ländern (z. B. Frankreich und Spanien) mit einem Anteil von 5,8% intermediären Isolaten niedrig (s. Tab. 6) [60] (4), [61] (4).

5.1.2 Resistenz gegenüber Makroliden

Die Resistenz von *S. pneumoniae* gegenüber Erythromycin und parallel dazu gegenüber den neueren Makroliden (Roxithromycin, Clarithromycin, Azithromycin) hat in Deutschland deutlich zugenommen (siehe Tab. 6). In der Langzeitstudie des Nationalen Referenzzentrums für invasive Streptokokken ist die Erythromycin-Resistenz von 3% 1992 auf 15,3% im Jahr 2000 angestiegen.

Die Makrolidresistenz der Pneumokokken hat bei respiratorischen Infektionen vermutlich eine höhere klinische Relevanz als die Penicillin-Resistenz. Verschiedene Autoren berichteten über einen therapeutischen Misserfolg im Zusammenhang mit einer Makrolidtherapie bei CAP durch Makrolid-resistente *S. pneumoniae*-Stämme [66] (4), [67] (4), [68] (4), [69] (4), [70] (4). In Studien aus den USA und Europa (1992 bis 2000) kam es während einer Makrolidtherapie zu Durchbruch-Bakteriämien und damit zu Therapieversagen [71] (3b), [72] (4).

Bei 44,3% der *S. pneumoniae*-Stämme aus Deutschland wurde das Resistenzgen *erm* (B) als entscheidender Resistenzmechanismus, bei 56,1% das *mef* (A)-Gen nachgewiesen [60] (4). Das *erm* (B)-Gen kodiert für eine 23S rRNA-Methylase und führt zu High-

Tab. 6 Resistenzsituation bei *S. pneumoniae* gegenüber Betalaktamantibiotika, Makroliden und Tetracyclinen in Deutschland zwischen 1992 und 2001

Zeitraum	Isolate (n)	Penicillin G S (%)	I (%)	R (%)	Makrolide R (%)	Tetracycline R (%)	invasiv/noninvasiv	Kinder/Erwachsene	Studie (Autor)
1998–2000	321	94,1	4	1,9	6,9	nt.	invasiv/noninvasiv	Erwachsene	Alexander-Projekt [62] (4)
1992–2000	2586	96,8	3,2	0	7,7	9,8	invasiv	k. A.	NRZ-Langzeitstudie [60] (4)
1997–1998	283	92,2	7,1	0	9,5	nt.	invasiv/noninvasiv	k. A.	MRL-Studie [63] (4)
1999–2000	325	91,6	6,2	2,2	15,7	11,7	invasiv/noninvasiv	Kinder/Erwachsene	Protekt-I-Studie [64] (4)
2001	640	92,35	5,2	2,5	16,2	14	invasiv/noninvasiv	Kinder/Erwachsene	Protekt-II-Studie (www.protekt.org)
2001	360	93,9	4,7	1,4	8,1 (5,8 = I)	4,7 (8,3 = I)	k. A.	k. A.	PEG-Studie [65] (4)

nt. = nicht getestet; k. A. = keine Angabe; I = intermediär

level-Resistenzen gegenüber allen Makroliden, Lincosamiden (Clindamycin) und Streptograminen (sog. MLS_B-Resistenz). Das *mef*(A)-Gen kodiert für einen Effluxmechanismus, d. h. das Makrolid wird aus der Pneumokokkenzelle herausgepumpt. Stämme mit diesem Resistenzmechanismus weisen eine Low-level-Resistenz (MHK unter 16 mg/l) auf [73] (4).

Bei *S. pneumoniae*-Stämmen, die Durchbruchbakteriämien verursachen, kann es sich sowohl um Pneumokokken mit *erm* (B) als auch mit *mef*(A) handeln [71] (3b). Um eine endgültige Aussage über die klinische Relevanz der Makrolid-Resistenz von *S. pneumoniae* treffen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

5.1.3 Resistenz gegenüber Fluorchinolonen

Fluorchinolone der Gruppe 2 (z. B. Ciprofloxacin) haben eine geringe In-vitro-Aktivität bei *S. pneumoniae* und sind aus diesem Grund bei Patienten mit CAP ohne Risikofaktoren für *P. aeruginosa* oder *Enterobacteriaceae* nicht indiziert.

Der Fluorchinolone-Resistenz liegt bei Pneumokokken häufig eine Doppelmutation im *parC*-Gen (kodiert für die Topoisomerase IV) und *gyrA*-Gen (kodiert für die Subeinheit A der DNA-Gyrase) zugrunde.

Die Resistenz von Pneumokokken gegenüber Fluorchinolonen der Gruppe 3 (Levofloxacin) und Gruppe 4 (Moxifloxacin) ist weltweit noch selten. Eine Selektion resistenter Stämme nach Therapie mit Fluorchinolonen der Gruppe 2 ist aber möglich [74] (4).

Kasuistiken über Therapiemisserfolge mit Levofloxacin bei Infektionen durch Levofloxacin-resistente Pneumokokken sind mehrfach publiziert worden [75] (4), [76] (4), [77] (4).

In der PROTEKT-Studie (1999 und 2000) mit 3362 weltweit gesammelten *S. pneumoniae*-Isolaten lag die Fluorchinolone-Resistenzrate unter 1% [78] (4), [79] (4).

Resistenz gegenüber Fluorchinolonen der Gruppe 3 und 4 spielt derzeit in Deutschland noch keine Rolle [64] (4).

5.1.4 Resistenz gegenüber Tetracyclinen

Zur Tetracyclin(Doxycyclin)-Resistenz liegen insgesamt weniger Daten vor als zur Penicillin-G- bzw. Makrolid-Resistenz von Pneumokokken, die Resistenz-Raten liegen in den neueren Studien zwischen 10 und 15% (s. Tab. 6).

5.2 Resistenzsituation bei *Haemophilus influenzae*

Die Prävalenz Betalaktamase-produzierender *H. influenzae*-Stämme liegt in Deutschland (PROTEKT-Studie, Alexander-Projekt) unter 8%, wobei regionale Unterschiede bekannt sind. Der Anteil Betalaktamase-negativer, Ampicillin-resistenter Isolate ist zu vernachlässigen; d. h. Aminopenicilline sind bei > 90% der Isolate wirksam [64] (4) [62] (4).

In der globalen SENTRY-Studie wurden zwischen 1997 und 2001 2702 *H. influenzae*-Stämme aus Europa getestet. Der Anteil der Betalaktamaseproduzenten betrug 16,2%. 10,4% der Stämme waren gegenüber Clarithromycin, 3,0% gegenüber Tetracyclin und 1,7% gegenüber Cefuroxim resistent. Resistenzen gegenüber den

Fluorchinolonen Levofloxacin und Moxifloxacin wurden nicht nachgewiesen [80] (4).

5.3 Resistenzsituation bei *Moraxella catarrhalis*

Bei *M. catarrhalis* ist der Anteil der Betalaktamase-bildenden Stämme (Penicillin- und Aminopenicillin-Resistenz) weltweit sehr hoch, er beträgt zwischen 90 und 95%, d. h. Aminopenicilline sind für die kalkulierte Initialtherapie nicht geeignet [62] (4), [64] (4).

Im Rahmen des SENTRY-Pogramms wurden 1068 *M. catarrhalis*-Stämme aus Europa getestet. 2,2% der Isolate waren gegenüber Tetracyclin resistent. Resistenzen gegenüber Cefuroxim, Amoxicillin/Clavulansäure, Erythromycin und Fluorchinolonen wurden nicht nachgewiesen [80] (4).

5.4 Resistenzsituation bei *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa*

Für *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* aus Deutschland sind die Daten der überregionalen Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft verfügbar, auch wenn nur 18% der getesteten Stämme von 2001 aus Atemwegsmaterialien isoliert wurden. Allerdings wurde nicht differenziert, ob es sich um ambulant erworbene oder nosokomiale Atemwegsinfektionen gehandelt hat. Von den 619 getesteten *E. coli*-Stämmen waren nach DIN 58940 nur noch 13,4% gegenüber Ampicillin sensibel, 37,6% verhielten sich intermediär und 48,9% waren resistent. Auch gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure waren nur 16,3% der Stämme sensibel. Eine sehr gute In-vitro-Aktivität zeigten Piperacillin/Tazobactam, die Cephalosporine Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim sowie Carbapeneme (Sensibilität > 97%). Gegenüber Cefuroxim war eine Resistenz der *E. coli*-Isolate von 6,3% und gegenüber Ciprofloxacin von 14,5% zu verzeichnen. Nur bei 1,8% der Stämme traten Plasmid-kodierte Breitspektrum-Betalaktamasen (sog. ESBL) auf. Bei *Klebsiella pneumoniae* betrug der Anteil der ESBL-Bildner 8,2%. Zur aktuellen Resistenzsituation von *P. aeruginosa* s. Tab. 7.

Tab. 7 Resistenzraten von *P. aeruginosa* (n = 717) in Deutschland [65] (4)

Cefepim	3,3%
Ceftazidim	8,9%
Imipenem	8,5%
Meropenem	2,4%
Piperacillin	11,3%
Piperacillin/Tazobactam	9,3%
Ciprofloxacin	15,3%
Levofloxacin	17,7%
Amikacin	4,5%
Gentamicin	16,2%
Tobramycin	6,6%

6 Mikrobiologische Diagnostik

Die Indikationen für die mikrobiologische Diagnostik werden in den jeweiligen Kapiteln beschrieben.

6.1 Diagnostik schnell wachsender Bakterien

Die mikrobiologische Diagnostik schnell wachsender Bakterien, die als Erreger der CAP infrage kommen, wie *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Klebsiella* spp. und andere *Enterobacteriaceae* oder *P. aeruginosa*, erfolgt über die Mikroskopie und die Kultur.

Geeignete Proben sind Materialien aus den tiefen Atemwegen, Pleuraflüssigkeit oder Blutkulturen. Als respiratorisches Material kommt Sputum als einfach gewinnbare Probe infrage, aber auch invasiv gewonnenes Material wie bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BAL) oder Biopsien.

Sputumproben sind häufig mit der physiologischen Flora des Mund-Rachenraums kontaminiert. Um die Untersuchung von Speichelproben zu vermeiden, sollte nur makroskopisch eitriges Sputum für die Diagnostik verwendet werden.

Die Proben sollten vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie gewonnen werden und umgehend – möglichst innerhalb von 2 Stunden – im Labor bearbeitet werden [81] (5).

Mikroskopie

Bei Sputumproben ermöglicht die mikroskopisch-zytologische Begutachtung des Präparates die Beurteilung der Untersuchungswürdigkeit der Probe [81] (5). Proben mit mehr als 25 Granulozyten und weniger als 10 (–25) Plattenepithelzellen pro Gesichtsfeld bei 100facher Vergrößerung erfüllen die Qualitätskriterien für eine Sputumkultur und weisen auf geringe Speichelbeimengungen hin [82] (4) [83] (4). Diese Kriterien gelten nicht für Patienten mit Immunsuppression und bei Verdacht auf seltene Pneumonieerreger wie z.B. Nokardien, Mykobakterien und Schimmelpilze [81] (5). Die Untersuchung auf Mikroorganismen erfolgt in der Gramfärbung bei 1000facher Vergrößerung.

Die Sensitivität der Mikroskopie von Sputumproben für die Pneumoniendiagnostik wird in Studien mit 50–60% angegeben, die Spezifität mit mehr als 80% [46] (5). Die Sensitivität steigt auf bis zu 85%, wenn die zytologischen Kriterien für die Qualität der Sputumprobe erfüllt sind. Die Interpretation des Grampräparates hängt allerdings maßgeblich von der Erfahrung des Untersuchers ab [46] (5). Das Ergebnis der Gramfärbung liegt in der Regel innerhalb von 10 bis 15 Minuten vor. Die positiven und negativen prädiktiven Werte für *S. pneumoniae* bzw. *H. influenzae* betragen 95% und 71% (bzw. 93% und 98%) [84] (2b).

Kultur

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* lassen sich grundsätzlich aus Materialien des Respirationstrakts, Blutkulturen und Pleuraflüssigkeit mittels mikrobiologischer Standardverfahren anzüchten. Der Nachweis aus Blutkulturen oder anderen Materialien aus primär sterilen Kompartimenten ist diagnostisch beweisend. Der Nachweis aus respiratorischem Material per se lässt hinge-

gen keine Unterscheidung zwischen Infektion und Besiedelung zu. Die Wertigkeit der (semi-)quantitativen Kultur für diese Differenzierung ist umstritten.

Das Hauptproblem der Kultur liegt – neben der Dauer von 24–48 Stunden bis zum Vorliegen des Ergebnisses – in der niedrigen Sensitivität.

Blutkulturen sind im Durchschnitt nur bei 0–16% der Patienten mit CAP positiv [85] (5), [86] (4), [87] (4), [88] (4). Der Wert der positiven Blutkultur liegt insbesondere im Nachweis anderer Spezies als *S. pneumoniae*. Sputumkulturen weisen bei hospitalisierten Patienten je nach Studie in 29–90% irgendeinen Erreger nach, bei ambulanten Patienten in weniger als 20% [46] (5). Selbst bei bakteriämisch verlaufenden Pneumokokkenpneumonien gelingt der Erregernachweis über die Sputumkultur nur in 40–50% der Fälle [89] (2b). Erreger werden häufiger kulturell in transthorakalen Biopsien oder in quantitativen Kulturen von bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit nachgewiesen [46] (5).

Wesentliche Gründe für die niedrige Sensitivität der Kultur liegen in einer nicht optimalen Entnahmetechnik, ungeeignetem Probenmaterial, zu langer Transportzeit oder einer vorausgehenden Antibiotika-Therapie.

Die Kultur ist jedoch nach wie vor das einzige Verfahren, das Isolate für die Empfindlichkeitsprüfung liefern kann, die wegen zunehmender Resistenzprobleme bei Erregern von Atemwegsinfektionen immer größere Bedeutung gewinnt.

Pneumokokken-Antigennachweis aus Urin

Verfahren

Bei dem Test handelt es sich um einen immunochromatographischen Membrantest (ICT), der das Pneumokokken-Zellwand-Polysaccharid nachweist, das bei allen Serotypen von *S. pneumoniae* – und auch bei *S. oralis* und *S. mitis* – vorhanden ist [90] (2b).

Das Testergebnis liegt im Mittel nach 15 Minuten vor. Ein Konzentrierung des Urins verlängert den Arbeitsablauf, verbessert nicht wesentlich das Testergebnis und wird daher nicht empfohlen [91] (4).

Die Sensitivität des ICT betrug bei Erwachsenen, verglichen mit konventionellen diagnostischen Methoden 50 bis 80%, die Spezifität wurde mit etwa 90% angegeben. In einer japanischen Studie an 349 Patienten wurde der positive prädiktive Wert mit 91,3% ermittelt, der negative prädiktive Wert mit 82,6% [92] (2b), [91] (4), [93] (2b), [94] (2b), [95] (1b).

Der Test kann auch bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Probenahme bereits eine Antibiotikatherapie erhalten, positiv ausfallen, so dass bei einem Teil der Patienten, bei denen die Kultur keinen Erregernachweis erbrachte, mittels des Antigen-Nachweises im Urin eine Pneumokokken-Pneumonie wahrscheinlich gemacht werden kann [91] (4), [96] (2b), [93] (2b).

Aufgrund der Daten zu Sensitivität und Spezifität schließt ein negativer Test eine Pneumokokken-Pneumonie nicht sicher aus und ein positiver Test kann auch ein falsch positives Resultat bedeuten, so dass der Antigen-Nachweis im Urin zum jetzigen Zeit-

punkt nur als Ergänzung zu den konventionellen Verfahren betrachtet werden kann.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) den Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin derzeit **nicht** als Routine-Diagnostik. Da *S. pneumoniae* im antimikrobiellen Spektrum der initialen kalkulierten Antibiotikatherapie liegt, ist der klinische Nutzen einer Antigenbestimmung im Urin begrenzt. Eine Fokussierung der kalkulierten Therapie auf Pneumokokken bei positivem Ausfall des *S. pneumoniae*-Antigentests im Urin ist wegen der Möglichkeit polymikrobieller Infektionen unsicher. Ein negativer Test schließt eine Pneumokokken-Pneumonie nicht sicher aus.

6.2 Diagnostik spezieller Erreger

6.2.1 Diagnostik von *Legionella pneumophila*

Diagnostische Verfahren

Kultur

Die Kultur muss auf einem Spezialmedium mit Zusatz von Holzkohle und Hefeextrakt (BCYE-Agar) durchgeführt werden. Durch Zusatz von Antibiotika (z. B. BMPA-Agar) kann die störende Begleitflora unterdrückt werden. Zur Anzucht ist eine 3- bis 7-tägige Bebrütung notwendig. Die Sensitivität schwankt zwischen < 10% und 80%, die Spezifität beträgt 100% [97] (4). Der Vorteil der Kultur ist die Anzuchtmöglichkeit für alle Serotypen von *L. pneumophila* und für andere *Legionella* spp. Angezüchtete *Legionella*-Stämme können durch Feintypisierung mit Stämmen aus verdächtigen Wasserreservoirs verglichen werden. Hierdurch kann eine Übertragung wahrscheinlich gemacht bzw. ausgeschlossen werden.

Nachweis von *L. pneumophila* mit der direkten Immunfluoreszenz (DIF) aus Materialien der tiefen Atemwege

Die Sensitivität der DIF verglichen mit der Serologie beträgt ca. 25–66% [98] (2b), [21] (4), [99] (2b), wobei der Aussagewert des DIF-Tests stark abhängig von der Expertise des Labors ist. Die Spezifität wird mit ca. 95% angegeben [98] (2b). Durch die niedrige Sensitivität und Probleme bei der Auswertung ist der DIF-Test in der Aussage limitiert und als alleiniger Test für die Diagnose einer *Legionella*-Infektion nicht ausreichend [100] (4).

Antigennachweise aus Urin

Seit einigen Jahren stehen kommerzielle Test-Kits auf der Basis von Enzym-Immuno-Assays (EIA) sowie ein immunchromatographischer Schnelltest (ICT) zur Verfügung. Der Test weist ausschließlich *L. pneumophila* der Serogruppe 1 nach.

Die Sensitivität im Vergleich zur Kultur liegt bei Reise-assoziierten *Legionella*-Infektionen mit dem Binax-EIA bei 93,7% und dem Biotest-EIA bei 94,4%, bei ambulant erworbenen Infektionen bei 86,5% und 76,0% [101] (4), [102] (1b). Da bei Reise-assoziierten und ambulant erworbenen Legionellosen Stämme der Serogruppe 1 (monoklonale Subgruppe MAB 3/1) eindeutig dominieren, ist der Urin-Antigen-Nachweis die Methode der Wahl.

Die Spezifität liegt bei 99–100%, d. h. ein positives Testergebnis beweist das Vorliegen einer *Legionella*-Infektion [103] (5).

Für den immunchromatographischen Schnelltest (ICT) wurde eine Sensitivität von ca. 80% bestimmt, bei Vorliegen von Stämmen der Serogruppe 1 sogar von 94%, die Spezifität lag bei 100% [104] (4). Die Übereinstimmung des ICT mit den EIA der Firmen Binax und Biotest ist hoch [90] (4), [105] (4). Die Sensitivität der Antigennachweise wird höher, wenn der Urin durch Ultrafiltration konzentriert wird [90] (4), [106] (2b), [107] (1b). Ein negativer Antigennachweis schließt eine Legionellose nicht aus; daher sind bei entsprechendem klinischem Verdacht Mehrfachuntersuchungen sinnvoll.

Nukleinsäureamplifikationsverfahren aus Materialien der tiefen Atemwege

Legionella spp. sind nicht in der Lage, den Respirationstrakt zu besiedeln, d. h. bei Nachweis des Erregers handelt es sich um eine Infektion. Diese Tatsache und die relativ schlechte Anzüchtbarkeit sind eine gute Voraussetzung für den Einsatz von NAT wie der Polymerasekettenreaktion (PCR). Da Legionellen aber häufig in der Umwelt bzw. im Wasser vorkommen, besteht eine erhöhte Gefahr von Kontaminationen.

Konventionelle PCR-Techniken zum Nachweis aus Sputum, BAL, Rachenabstrich, Trachealsekret, Urin und Leukozyten liefern eine vergleichbare Sensitivität wie die kulturellen Verfahren [108] (2c), [109] (2b), [110] (2b). Bei nicht aus dem Respirationstrakt stammenden Proben sind die Nukleinsäureverfahren noch nicht ausreichend validiert [111] (4).

Im Vergleich zur konventionellen PCR liegen mit der Real-time-PCR (Light-Cycler-Technik) die Testergebnisse mit Speziesidentifizierung und Quantifizierung schon nach 1–2 Stunden vor [112] (2b), [113] (2b), [114] (2b). Die Spezifität beträgt 100%, die Sensitivität liegt zwischen 90 und 100%, wobei bisher nur kleine Fallzahlen untersucht wurden. Weitere Validierungen und Standardisierungen der PCR-Assays sind notwendig und sollten einer Etablierung dieser vielversprechenden Methode in der Routine-diagnostik vorausgehen.

Antikörperrnachweise aus dem Serum

Aus dem Serum können IgG-, IgM- und IgA-Antikörper mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik bestimmt werden. Ein vierfacher Titeranstieg bei einem Serumpaar im Abstand von 10 bis 14 Tagen ist beweisend für eine Infektion. Der Nachweis von IgM-Antikörpern als Einzeltiter kann zwar zu einer schnelleren Diagnose führen, allerdings ist dieser Test nicht ausreichend validiert. IgM-Antikörper können zwei Jahre und länger persistieren [115] (4). Daher ist die Interpretation von Einzeltitern insbesondere bei schwach positiven Resultaten schwierig.

Mit einer Antikörperbildung ist frühestens nach 10 Tagen zu rechnen und der Nachweis eines 4-fachen Titeranstieges gelingt oft erst nach 3 bis 6 Wochen [116] (4). Limitiert sind die Antikörper-Nachweise dadurch, dass bei ca. 20% der Patienten keine Serokonversion innerhalb 4–6 Wochen nach Erkrankung auftritt [117] (4), [99] (4).

Die Sensitivität der Antikörperrnachweise von *L. pneumophila* der Serogruppen 1–4 betrug verglichen mit der Kultur 75% [98] (2b). Über die Sensitivität des Antikörperrnachweises für andere *Legionella* spp. liegen keine aussagekräftigen Daten vor.

Mehrfach wurde über falsch-positive Ergebnisse durch kreuzreaktive Antikörper nach Infektion durch andere Bakterienspezies berichtet [118] (4), [119] (4).

Wegen der verzögert auftretenden Antikörperbildung, der teilweise fehlenden Serokonversion sowie der niedrigen Sensitivität bzw. Spezifität wird die Antikörper-Diagnostik bei CAP nicht empfohlen [120] (5).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) den Antigen-Nachweis aus Urin als diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf Legionelleninfektion. Für die Klärung epidemiologischer Zusammenhänge ist die Kultur erforderlich, während Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren bislang für den Routine-Einsatz nicht ausreichend validiert und standardisiert sind. Der Antikörper-Nachweis aus Serum und der direkte Immunfluoreszenztest aus Materialien der tiefen Atemwege werden nicht empfohlen.

6.2.2 Diagnostik von *Mycoplasma pneumoniae* Diagnostische Verfahren

Kultur

M. pneumoniae ist ein zellwandloses, schwer anzüchtbares Bakterium. Die Kultur von Rachen- oder Nasopharyngealabstrichen auf Spezialnährmedien benötigt mindestens 10 bis 14 Tage und kann bis zu 5 Wochen dauern. Sie wird nur in wenigen Speziallaboratorien durchgeführt. Die Sensitivität ist relativ gering, da erst ab 10^5 CFU/ml der Nachweis gelingt. Im Vergleich zur PCR beträgt die Sensitivität des kulturellen Nachweises von *M. pneumoniae* aus Atemwegen nur 61% [121] (5). Aus diesen Gründen ist die Kultur für die Diagnostik einer CAP nicht geeignet.

Antikörpernachweise im Serum

Die Komplement-Bindungs-Reaktion hat eine unzureichende Sensitivität und Spezifität [122] (4), [123] (4).

Kälte-Agglutinin-Titer von $\geq 1:64$ korrelieren zwar mit dem Schweregrad der Erkrankung, sind aber nicht ausreichend sensitiv und spezifisch [124] (5).

Mit der Enzymassay-(EIA)-Technik sind IgG-, IgM- und IgA-Antikörper-Nachweise entwickelt worden. Verschiedene kommerzielle EIA-Kits stehen zur Verfügung, deren unterschiedliche cut offs berücksichtigt werden müssen. IgM-Antikörper sind häufig nur bei Kindern nach Erstkontakt mit *M. pneumoniae* nachweisbar, ein negativer IgM-Nachweis schließt eine *M. pneumoniae*-Infektion, insbesondere bei Erwachsenen, nicht aus. Der IgA-Antikörper-Nachweis mit dem EIA weist bei Erwachsenen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die anderen Testverfahren auf [125] (1b). Für das akute Management einer CAP kommt eine Mykoplasmen-Serodiagnostik häufig zu spät.

Nukleinsäureamplifikationsverfahren aus Atemwegsmaterialien Durch die schwierige Anzüchtbarkeit von *M. pneumoniae* bieten sich NAT als diagnostische Verfahren an. Ein Nachteil ist allerdings, dass *M. pneumoniae* im Gegensatz zu *L. pneumophila* den Respirationstrakt besiedeln kann, ohne eine Erkrankung hervorzurufen. Zahlreiche Studien belegen eine höhere Sensitivität und Spezifität der In-house-PCR-Assays bei *M. pneumoniae*-Infektio-

nen als die Kultur [126] (2b), [127] (2b), [128] (2b), [129] (4). Über den Einsatz der Real-time-PCR zur Diagnostik von *M. pneumoniae* liegen mehrere Publikationen vor [130] (2b), [131] (2b), [132] (2b), [114] (2b). Die *M. pneumoniae*-PCR aus dem Rachenabstrich scheint z.Z. der beste Test für die Diagnose einer Mykoplasmen-Pneumonie zu sein, unter der Voraussetzung, dass eine strenge Qualitätskontrolle durchgeführt wird und die Tests von Labor zu Labor vergleichbar sind [100] (5), [130] (1b). Eine weitere Validierung bei der Probenaufbereitung, der Amplifikation und der Detektion sowie eine Standardisierung der schon verfügbaren (auch kommerziellen) PCR-Assays ist notwendig, ehe diese Verfahren außerhalb von Speziallaboratorien eingesetzt werden können [133] (5).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) keine routinemäßige Untersuchung auf *Mycoplasma pneumoniae* bei CAP. Für eine schnelle Diagnose einer *M. pneumoniae*-Pneumonie ist die PCR aus Rachenabstrichen bei ausreichender Validierung und Standardisierung des Verfahrens am besten geeignet. Als konventionelle Methode und für epidemiologische Analysen kann der Antikörper-Nachweis aus Serum eingesetzt werden.

6.2.3 Diagnostik von *Chlamydomydia pneumoniae* Diagnostische Verfahren

Kultur

C. pneumoniae kann als obligat intrazellulärer Erreger nur in Zellkulturen eukaryontischer Zellen angezüchtet werden. Die Methodik ist nur in wenigen Speziallaboratorien verfügbar, verlässliche Angaben zu Spezifität und Sensitivität fehlen aufgrund erheblicher Unterschiede in den Protokollen für Anzucht, Passage und Bestätigungstests [134] (5), [135] (5). Trotzdem ist die Kultur das einzige Verfahren, das die Empfindlichkeitsprüfung der Isolate sowie die Möglichkeit der Bestätigung des mikrobiologischen Erfolgs in Therapiestudien ermöglicht [136] (5).

Antikörpernachweise aus dem Serum

Aus dem Serum können prinzipiell IgG-, IgM- und IgA-Antikörper bestimmt werden.

Probleme ergeben sich aus der hohen Prävalenz von IgG-Antikörpern bei Erwachsenen, aus der Kinetik der Antikörper-Antwort bei der Erst-Infektion und der Reinfektion sowie aus dem Fehlen standardisierter Testsysteme. IgM-Antikörper treten in der Regel 2–3 Wochen nach Erkrankungsbeginn auf und sind nach 2–6 Monaten nicht mehr nachweisbar, IgG-Antikörper erreichen oft erst 6–8 Wochen nach Erkrankungsbeginn hohe Titer. Bei Reinfektionen ist eine IgM-Antwort häufig nicht vorhanden und die IgG-Titer steigen rasch innerhalb von 1–2 Wochen. Serologische Tests sind daher in erster Linie für die retrospektive Bestätigung der Diagnose oder für epidemiologische Studien geeignet [137] (5).

Kommerziell erhältlich sind verschiedene Enzym-Immuno-Assays, die jedoch bezüglich Sensitivität und vor allem Spezifität nicht ausreichend validiert sind, um eine Empfehlung auszusprechen [135] (5).

Der einzige von den Centers for Disease Control der USA und dem Laboratory Centre for Disease Control Canada empfohlene serologische Test ist der Mikroimmunfluoreszenztest, da er der einzige Spezies-spezifische Antikörper-Test ist. Allerdings ist der Test technisch aufwändig, die Interpretation ist von der subjektiven Betrachtung des Ablesenden abhängig und weder Reagenzien noch Kriterien für die Testdurchführung sind standardisiert. Ein IgM-Titer von $\geq 1 : 16$ oder ein 4facher IgG-Titeranstieg in einem Serumpaargilt als beweisend für eine akute Infektion [138] (5).

Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren aus Atemwegsmaterialien

Aufgrund der Probleme bei der Kultur und den Antikörpertests scheinen NAT geeignete diagnostische Verfahren für den Nachweis von *C. pneumoniae* zu sein. Angaben zu Sensitivität und Spezifität sind allerdings kaum möglich, da es keinen „Goldstandard“ als Vergleich gibt und selbst Studien, die das gleiche PCR-Protokoll verwendet haben, zu sehr unterschiedlichen Resultaten kommen [137] (5), [121] (5), [97] (4).

C. pneumoniae kann den Respirationstrakt besiedeln. Die klinische Bedeutung dieses Trägerstatus ist unklar. Der Einsatz hochsensitiver PCR-Techniken kann die Nachweisrate hier erhöhen, ohne dass sich diagnostische Schlussfolgerungen bezüglich einer Infektion ziehen lassen.

Die Centers for Disease Control der USA und das Laboratory Centre for Disease Control Canada geben Empfehlungen für die Standardisierung der NAT zum Nachweis von *C. pneumoniae*, doch bisher sind keine standardisierten Tests verfügbar, die sich für die Routinediagnostik eignen [137] (5).

Auch für die Diagnostik von *C. pneumoniae*-Infektionen gilt, dass die Einführung der Real-time-PCR die Diagnostik weiter beschleunigen und quantifizieren kann, aber auch hier sind bisher nur Studien mit kleinen Fallzahlen publiziert, so dass eine Anwendung in der Routinediagnostik noch nicht empfohlen werden kann [139] (2b), [114] (2b).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) keine routinemäßige Untersuchung auf *C. pneumoniae* bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen, da derzeit keine Methode der Wahl für die Diagnostik dieses Erregers existiert. Wenn überhaupt eine Untersuchung für notwendig erachtet wird, sind der Mikroimmunfluoreszenztest und die PCR aus respiratorischem Material – soweit die Kriterien für die Testvalidierung eingehalten werden – vorzuziehen.

6.2.4 Diagnostik respiratorischer Viren

Diagnostische Verfahren

Antigen-Nachweis aus respiratorischem Material

Für Influenza-Viren stehen Schnelltests zur Verfügung, die innerhalb von 15 bis 20 Minuten eine ätiologische Diagnose mit einer Sensitivität von 70–90% erlauben [140] (5).

Auch für das Respiratory Syncytial Virus (RSV) sind kommerzielle Antigen-Tests verfügbar, allerdings liegt die Sensitivität bei Erwachsenen unter 15% [136] (5).

Direkte Immunfluoreszenztests (DIF)

Der Nachweis in der direkten Immunfluoreszenz ist möglich für Influenza-Viren, Parainfluenza-Viren, Adenoviren und RSV. Valide Daten zu Sensitivität und Spezifität sind nicht vorhanden [140] (5).

Kultur

Grundsätzlich ist eine Virusisolierung mittels Zellkultur für alle genannten respiratorischen Viren möglich. Als Routinemethode kommt dieses Verfahren wegen des hohen methodischen Aufwands und der langen Dauer jedoch nicht infrage [140] (5).

Nukleinsäure-Amplifikationstechniken

Für Influenza-, Parainfluenza-, Adenoviren und RSV brachte die PCR bisher keine relevante Verbesserung der Diagnostik, so dass sie keinen Eingang in die Routine-Diagnostik dieser Viren gefunden hat [121] (5).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) keine routinemäßige Diagnostik respiratorischer Viren. In Ausbruchssituationen ist der Antigen-Nachweis von Influenza-Viren – möglichst differenzierend zwischen Influenza A und B – als Schnelldiagnostik sinnvoll. Im Hinblick auf das SARS (Severe acute respiratory Syndrome)-assoziierte Coronavirus wird auf die jeweils aktuellen Informationen des RKI (www.rki.de), der WHO (www.who.int) und der CDC (www.cdc.gov) im Internet verwiesen.

7 Antiinfektiva zur Behandlung tiefer Atemwegsinfektionen

7.1 Betalaktamantibiotika

Betalaktamantibiotika wirken über eine Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese. Sie sind nicht wirksam gegen die intrazellulären Chlamydien, Coxiellen und Legionellen und die zellwandlosen Mykoplasmen. Unter den Basispenicillinen sind Penicillin G, Oralpenicilline (Phenoxymethylpenicillin) und Aminopenicilline dosisabhängig gut wirksam gegen *S. pneumoniae* und penicillinempfindliche Staphylokokken. Die Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin haben ein erweitertes Wirkspektrum vor allem gegen *Haemophilus*-Arten, soweit diese keine Betalaktamasebildner sind (in Deutschland ~3–7%). Sie gelten aufgrund der sehr häufigen Betalaktamaseproduktion bei *M. catarrhalis* und bei Klebsiellen als in der Regel unwirksam gegenüber diesen Pathogenen. Die Aktivität von Aminopenicillinen gegenüber diesen Erregern von Atemwegsinfektionen kann mittels Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor wiederhergestellt werden. Solche Kombinationen sind auch sehr gut wirksam gegen Anaerobier. Ein ähnliches Wirkspektrum besitzt auch Ertapenem, ein neues Carbapenem, wobei die Aktivität gegenüber *Enterobacteriaceae* höher ist.

Unter den Cephalosporinen sind Cefuroxim, Ceftriaxon und Cefotaxim relevante Substanzen zur Therapie von ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen. Ceftriaxon und Cefotaxim besitzen hohe Aktivität gegenüber *S. pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. und *Klebsiella* spp. Cefuroxim hat eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber methicillinsensiblen Staphylokokken, die Aktivität gegenüber Pneumokokken ist hier etwas schwächer. Bei Ceftriaxon und Cefotaxim verhält es sich umgekehrt,

hier ist die Aktivität gegenüber methicillinsensiblen Staphylokokken schwächer als bei Cefuroxim. Alle drei Cephalosporine haben keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber Anaerobiern.

Bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie und Risikofaktoren für *P. aeruginosa*-Infektion kommen pseudomonaswirksame Betalaktame zur Anwendung. Dazu gehören Piperacillin, Ceftazidim und Cefepim sowie die beiden Carbapeneme Imipenem und Meropenem.

7.1.1 Orale Basispenicilline: Penicillin V und Amoxicillin

Durch die höheren Serum- und Gewebespiegel gilt Amoxicillin bei *S. pneumoniae* als am besten geeignetes Oralpenicillin bei Pneumonien; zusätzlich werden damit die meisten *Haemophilus* spp. erfasst. Mit einer Dosis von 750 mg alle 8 h bei einem Körpergewicht von < 70 kg bzw. 1000 mg alle 8 h bei einem Körpergewicht von ≥ 70 kg sind in der Regel ausreichende Wirkspiegel erreichbar (erwartete mittlere Serumspitzenpiegel: ~ 10–15 mg/l). Atemwegsinfektionen durch Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit (MHK-Werte 0,125–1 mg/l) können mit Amoxicillin oral in der angegebenen Dosis durchaus noch adäquat behandelbar sein. Niedrigere Dosen können das Risiko für das Auftreten von penicillinminderempfindlichen Pneumokokken erhöhen und sollten heute bei Pneumonien nicht mehr verwendet werden [141] (1b). Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählt das Arzneimittelexanthem. Es ist mit einer Frequenz von 5–10% etwas häufiger als bei Cephalosporinen. Gastrointestinale Störungen sind die zweithäufigsten unerwünschten Wirkungen.

7.1.2 Parenterale Basispenicilline: Penicillin G und Ampicillin

Die Halbwertszeit dieser Substanzen nach intravenöser Applikation ist sehr kurz (< 1 h). Um ausreichende Serum- und Gewebekonzentrationen zu erreichen, die auch adäquat für Atemwegsinfektionen durch Pneumokokken mit verminderter Penicillinempfindlichkeit sind, sind höhere Dosen alle 6–8 h oder sehr kurze Dosierungsintervalle (z. B. 2 Mio. IE alle 4 h) nötig. In vielen Kliniken hat sich die Gabe von 5 Mio. IE Penicillin G (erwartete mittlere Serumspitzenpiegel: > 50 mg/l) alle 6–8 h oder Ampicillin 2 g (erwartete mittlere Serumspitzenpiegel: > 50 mg/l) alle 6–8 h als gut wirksam, verträglich und ökonomisch bewährt.

Beide Substanzen sind bei Raumtemperatur wenig stabil und sollten spätestens innerhalb 1 h nach Herstellen der Infusionslösung appliziert werden. Häufigste Nebenwirkungen sind auch hier allergische Exantheme – oft erst nach einigen Tagen Behandlung auftretend. Akutreaktionen, insbesondere anaphylaktische Reaktionen sind selten (< 0,1%), ein anaphylaktischer Schock ist seltener (< 0,01%). Bei Ampicillin werden auch nicht-allergische Exantheme (typisch bei infektiöser Mononukleose) beobachtet.

7.1.3 Aminopenicillin-Beta Laktamaseinhibitor-Kombinationen

Zwei verschiedene Kombinationspräparate sind jeweils oral und parenteral erhältlich, Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam (in der oralen Form als Sultamicillin, eine Doppelterverbindung von Ampicillin und Sulbactam). Vorteil dieser Substanzen in der Behandlung von ambulant erworbenen Pneu-

monien ist das um *Moraxella* spp., *Klebsiella* spp., *S. aureus* und Anaerobier erweiterte Spektrum; die gelegentlich auftretenden Betalaktamase-positiven *Haemophilus* spp. werden ebenfalls erfasst. Nachteile sind die gastrointestinalen Störungen, die häufiger im Vergleich zu Basispenicillinen zu sein scheinen. Bei beiden Substanzen ist eine Kontrolle von Blutbild, Serum-Kreatinin und Leberfunktionsparametern bei längerer Anwendung empfohlen. Bei Amoxicillin/Clavulansäure sollte an die erhöhte Kaliumzufuhr gedacht werden. Die Resorption von Amoxicillin/Clavulansäure wird bei Einnahme kurz vor dem Essen verbessert, die Resorption der Wirkstoffe aus der Sultamicillin-Zubereitung scheint nahrungsunabhängig.

7.1.4 Oralcephalosporine

Gegenüber Pneumokokken stellen Oralcephalosporine Mittel der zweiten Wahl dar; die MHK-Werte bei penicillinempfindlichen und penicillinresistenten Pneumokokken liegen bei allen Präparaten deutlich über denen von Amoxicillin. Hinsichtlich erreichbarer Spiegel nach oraler Verabreichung (z. B. ~ 10–15 mg/l nach 500 mg Cefaclor oder Cefuroximaxetil) im Verhältnis zur MHK sind die Substanzen daher dem Amoxicillin unterlegen. Unter den verschiedenen Gruppen von Oralcephalosporinen gelten die Substanzen der Gruppe 1 (Cefalexin, Cefaclor, Cefadroxil) als nicht gut geeignet zur kalkulierten Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie vor allem aufgrund ihrer schlechten Wirksamkeit bei *Haemophilus* spp. Bei Präparaten der Gruppe 2 (u. a. Cefuroxim-Axetil) bestehen diese Wirklücken nicht, wenngleich die Aktivität gegenüber *Haemophilus* spp. unter den gegebenen pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Bedingungen nicht bei allen Substanzen zuverlässig ist. Die Gruppe-3-Präparate (z. B. Cefpodoximproxetil, Cefixim u. a.) sind stärker wirksam gegenüber *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. und vor allem auch *Klebsiella* spp., dabei sind jedoch einige Substanzen (Cefetamet, Cefitibuten und Cefixim) klinisch nicht wirksam gegenüber *S. aureus*, und auch die Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken im Verhältnis zu den erreichbaren Serum- und Gewebekonzentrationen ist nicht bei allen Präparaten vergleichbar. Zur Therapie ambulant erworbener Pneumonie als geeignet und klinisch gut untersucht kann in erster Linie Cefuroxim-Axetil gelten. Die empfohlene Tagesdosis von Cefuroxim-Axetil bei ambulant erworbener Pneumonie beträgt 2×500 mg. Diese Dosierung sollte nicht unterschritten werden. Die Resorption ist am besten bei Einnahme nach den Mahlzeiten; die Bioverfügbarkeit ist in dieser Situation 50–60%. Häufigere Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen und Exantheme.

7.1.5 Parenterale Cephalosporine

Zu den prinzipiell geeigneten und klinisch gut untersuchten Substanzen gehören Cefuroxim sowie Ceftriaxon und Cefotaxim. Zur gezielten Therapie bei nachgewiesener In-vitro-Empfindlichkeit können auch andere Präparate verwendet werden wie beispielsweise Cefazolin (Dosierung: 3×2 g), bei notwendiger Pseudomonaswirksamkeit kommen nur Ceftazidim oder Cefepim infrage.

Die für Cefuroxim bei normaler Nierenfunktion empfohlene Tagesdosis ist $3 \times 1,5$ g (bei invasiver Staphylokokkeninfektion: $4 \times 1,5$ g). Damit werden 1 h nach Infusion Plasmaspiegel von ~ 40 mg/l erreicht. Die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 1,5 h. Bei ambulant erworbener Pneumonie liegen auch Erfahrungen mit geringeren Dosen vor (z. B. $2-3 \times 750$ mg); allerdings war in

einer retrospektiven Studie diese Dosierung bei der Behandlung von Infektionen durch penicillinminderempfindliche Pneumokokken mit vermehrten Versagern assoziiert [58] (2c). Diese niedrige Dosis wird zur kalkulierten Therapie daher nicht empfohlen. Die Cephalosporine Ceftriaxon und Cefotaxim unterscheiden sich in erster Linie durch ihre Halbwertszeit, die bei Ceftriaxon mit 8 h wesentlich länger ist. Beide Substanzen sind in vitro wirksamer als Cefuroxim gegen *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp., *Klebsiella* spp. und gegen Pneumokokken. Dies gilt auch für penicillinminderempfindliche Pneumokokken. Pneumokokken mit intermediärer Penicillinempfindlichkeit gelten bei den derzeitigen Grenzwerten zu ~ 50% bereits als cefuroxim-resistent. Penicillinresistente Pneumokokken sind dagegen noch in etwa 90–95% empfindlich bzw. intermediär gegenüber Ceftriaxon und Cefotaxim (MHK < 4 mg/l).

Eine Tagesdosis von 1 × 1 g Ceftriaxon hat sich bei ambulant erworbener Pneumonie als ausreichend gezeigt. Für die kalkulierte Initialtherapie wird eine Tagesdosis von 1 × 2 g empfohlen. Die Erfahrungen mit niedrig dosiertem Cefotaxim i. v. (2 × 1 g) bei dieser Indikation sind geringer; bei der kurzen Halbwertszeit von Cefotaxim wird daher ein Dosierungsintervall von mindestens 8 h empfohlen. Bei der gezielten Behandlung von Pneumokokken-Pneumonien mit verminderter Penicillinempfindlichkeit sowie bei *Haemophilus*- und *Klebsiellen*-Pneumonie sollte

ähnlich wie bei einer kalkulierten initialen Therapie eine höhere Tagesdosis verwendet werden (s. Tab. 8).

7.1.6 Ertapenem

Es handelt sich um ein neues Carbapenem mit langer Halbwertszeit ohne relevante Aktivität gegenüber *P. aeruginosa*, jedoch guter Aktivität gegenüber Streptokokken, *Enterobacteriaceae* und Anaerobiern. Ertapenem wird einmal täglich in einer Dosis von 1,0 g intravenös infundiert. Nach Infusion von 1 g Ertapenem liegen die mittleren Plasmakonzentrationen bei ~ 150 µg/ml; nach 12 Stunden sind ~ 10 µg/ml und nach 24 Stunden ~ 1 µg/ml zu erwarten. Die Halbwertszeit beträgt etwa vier Stunden, die Proteinbindung ist mit 90–95% hoch, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Wirksamkeit bei ambulant erworbener Pneumonie sowie Häufigkeit und Art von Nebenwirkungen waren bei einer Dosierung von 1 × 1 g ähnlich wie bei Ceftriaxon. Selten werden Haut- (Exantheme, Juckreiz) und ZNS-Reaktionen, wie Kopfschmerzen, Verwirrheitszustände und Krampfanfälle während der Behandlung beobachtet.

7.1.7 Pseudomonaswirksame Betalaktame

Hierzu gehört Piperacillin, ein Ureidopenicillin, das eine gute bis sehr gute Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* besitzt. Das sonstige Wirkspektrum ähnelt dem der Aminopenicilline, obwohl die In-vitro-Aktivität gegenüber *Enterobacteriaceae* höher ist. In Kom-

Tab. 8 Dosisempfehlungen bei der kalkulierten Initialtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie (Tagesdosis bei Erwachsenen mit einem KG von 50–85 kg sowie normaler Nieren- und Leberfunktion)

	Substanz	Empfohlene Initialdosis (pro Tag)		
		parenteral	oral	
Nichtbreitspektrum-Betalaktame	Penicillin G	3–4 × 5 Mio. IE		
	Amoxicillin		≥ 70 kg: 3 × 1,0 g < 70 kg: 3 × 750 mg	
	Ampicillin	3–4 × 2,0 g		
	Cefuroxim-Axetil		2 × 500 mg	
	Cefuroxim	3 × 1,5 g		
	Amoxicillin-Clavulansäure	3 × 2,2 g	≥ 70 kg: 3 × 1,0 g < 70 kg: 2 × 1,0 g	
	Ampicillin-Sulbactam	3 × 3,0 g	2 × 750 mg	
	Breitspektrum-Betalaktame	Ceftriaxon	1 × 2,0 g	–
		Cefotaxim	3 × 2,0 g	–
		Ertapenem	1 × 1,0 g	–
Piperacillin-Tazobactam		3 × 4,5 g	–	
Piperacillin/Sulbactam		3 × 4,0/1,0 g	–	
Ceftazidim		3 × 2,0 g	–	
Cefepim		3 × 2,0 g	–	
Imipenem		3 × 1,0 g	–	
Meropenem		3 × 1,0 g	–	
Makrolide		Azithromycin	1 × 500 mg	1 × 500 mg
	Clarithromycin	2 × 500 mg	2 × 500 mg	
	Roxithromycin		1 × 300 mg	
	Erythromycin	3 × 1,0 g	–	
Tetracycline	Doxycyclin	1 × 200 mg	1 × 200 mg	
Fluorchinolone	Ciprofloxacin	3 × 400 mg	2 × 750 mg	
	Levofloxacin	1–2 × 500 mg*	1–2 × 500 mg*	
	Moxifloxacin	1 × 400 mg	1 × 400 mg	

* Höhere Initialdosis (2 × 500 mg) bei schwerer CAP empfohlen; erste Daten zur alternativen Dosierung von 1 × 750 mg existieren [142] (1b)

bination mit Sulbactam oder Tazobactam erweitert sich das Wirkspektrum und umfasst auch *S. aureus* und Anaerobier, die Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* ist jedoch nur unwesentlich verbessert. Der als freier Kombinationspartner angebotene Beta-laktamaseinhibitor Sulbactam hat mit Piperacillin in vitro eine deutlich geringere Wirksamkeit gegen *Enterobacteriaceae* als Piperacillin-Tazobactam; eine Übertragbarkeit der In-vitro-Testergebnisse für Piperacillin-Tazobactam auf Piperacillin-Sulbactam ist für *Enterobacteriaceae* nicht zulässig. Die fixe Kombination ist gut untersucht, während ausführliche Studien zur freien Kombination mit z.B. Sulbactam fehlen. Die Piperacillin-Dosierung beträgt 3×4 g täglich, bei fixer Kombination mit Tazobactam $3 \times 4,5$ g, in Kombination mit Sulbactam 3×4 g + 1 g. Die Nebenwirkungen sind ähnlich den Aminopenicillinen.

Cephalosporine mit Pseudomonas-Wirksamkeit sind Ceftazidim und Cefepim. Ceftazidim hat allerdings keine ausreichende Aktivität gegenüber grampositiven Kokken wie *S. pneumoniae* und methicillinsensiblen *S. aureus* und ist daher für die kalkulierte Monotherapie ambulant erworbener Atemwegsinfektionen nicht geeignet. Beide Substanzen werden bei schweren Infektionen in einer Dosis von 3×2 g täglich verabreicht. Sie werden nahezu vollständig renal ausgeschieden und ihre Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden. Häufige Nebenwirkungen sind Durchfall, Exantheme und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Die beiden Carbapeneme Imipenem und Meropenem besitzen ein breites antibakterielles Spektrum. Die MHK-Werte bei gramnegativen Bakterien sind für Meropenem um etwa zwei Verdünnungsstufen niedriger als für Imipenem. Bei beiden ist die Aktivität gegen *P. aeruginosa* relativ geringer; die MHK-Werte gruppieren sich um 0,5 (Meropenem) bzw. 1 mg/l (Imipenem), die klinische Aktivität ist jedoch in den meisten Fällen ausreichend. Die Aktivität von Meropenem bei Streptokokken, Staphylokokken und *Acinetobacter* spp. ist geringer als die des Imipenems. Beide wirken gut auf Anaerobier. Beide haben als Wirklucke *Stenotrophomonas maltophilia*.

Nach 30-minütiger Infusion von 1 g der Substanzen liegen die Spitzenkonzentrationen im Plasma bei etwa 50 bis 60 mg/l. Bei einer Halbwertszeit von 1 h bei Nierengesunden sinken nach 4–6 Stunden die wirksamen Plasmaspiegel auf ~ 1 mg/l. Meropenem kann auch als Bolus verabreicht werden.

Übelkeit und Erbrechen bei ca. 3–4% der Patienten sowie Diarrhöen in einer ähnlichen Inzidenz sind die häufigsten unerwünschten Reaktionen. In sehr seltenen Fällen wurden unter der Therapie mit Imipenem Krampfanfälle gesehen.

7.2 Tetracycline: Doxycyclin

Doxycyclin ist ein Proteinbiosyntheseinhibitor mit einem anderen Angriffspunkt als Makrolide oder Linezolid und ebenfalls bakteriostatisch wirksam. Die meisten *Haemophilus* spp. und *Moraxella* spp. sind empfindlich, weniger sicher ist die Aktivität gegenüber Pneumokokken und Staphylokokken mit MHK-Werten bei empfindlichen Isolaten meist $< 0,5$ mg/l. Die Substanz ist aktiv gegenüber *M. pneumoniae* (MHK-Werte meist 0,25–0,5 mg/l) sowie gegen *C. pneumoniae* (MHK-Werte bis 0,25 mg/l) und Rickettsien incl. *Coxiella burnetii*. Doxycyclin ist

mäßig aktiv auch gegen Legionellen (MHK-Werte ~ 1 bis 4 mg/l). Die Empfindlichkeit von *S. aureus* gegenüber Doxycyclin hat sich in den letzten Jahren eher verbessert; die In-vitro-Resistenzrate in Deutschland beträgt $< 10\%$.

Es existieren nur wenige neuere klinische Studien zur Wirksamkeit in der kalkulierten oder gezielten Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Substanz ist Mittel der Wahl bei Q-Fieber. Bei *Rickettsia conori*-Infektionen scheinen die Behandlungsergebnisse mit neueren Makroliden denen von Doxycyclin vergleichbar. Tierexperimentell ist Doxycyclin bei *C. pneumoniae*-Infektionen nicht schlechter wirksam als neuere Makrolide.

Die Plasmaspitzenpiegel nach oraler Einnahme von 200 mg liegen bei ~ 3 –4 mg/l. Die Halbwertszeit beträgt 16 h. Die empfohlene tägliche Dosierung bei Patienten mit einem Körpergewicht > 70 kg ist 1×200 mg; bei leichteren Patienten wird 1×100 mg täglich nach einer initialen Gabe von 1×200 mg empfohlen. Eine tägliche Dosis von 300 mg sollte bei mehrtägiger Behandlung nicht überschritten werden.

Häufigste Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen. Die Einnahme sollte mit einer Mahlzeit und reichlich Flüssigkeit erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme von aluminium-, calcium- (auch Milch) und magnesiumhaltigen Nahrungszusatzstoffen oder Arzneimitteln führt über Komplexbildung zur abgeschwächten Resorption und Wirksamkeit. Eine Reihe anderer Arzneimittelinteraktionen ist zu beachten. Sonnenbäder und andere UV-Lichtexposition unter Doxycyclin-Behandlung sollten vermieden werden wegen der Gefahr der Photosensibilisierung. Schwere Lebererkrankungen stellen eine relative Kontraindikation dar. Nicht verwendet werden darf die Substanz in der Schwangerschaft und bei Kindern < 8 Jahre. Intravenöse Behandlung ist möglich, die Injektion muss langsam (über mehrere Minuten) erfolgen.

7.3 Makrolide/Azalide/Ketolide

7.3.1 Makrolide und Azalide

Makrolide sind wie Doxycyclin Proteinbiosynthesehemmer. Ihr Angriffspunkt ist die 50s-Ribosomenuntereinheit. Sie wirken bakteriostatisch. Die neueren Substanzen zeichnen sich im Vergleich zu Erythromycin durch vermehrte Säurestabilität und bessere orale Bioverfügbarkeit aus, teilweise auch durch ein geringeres Potenzial zu Arzneimittel-Interaktionen. In Deutschland ist neben Erythromycin auch Clarithromycin und Azithromycin zur parenteralen Anwendung verfügbar.

Die Serumspitzenpiegel nach Infusion über 1 h von 1 g Erythromycin betragen etwa 30–40 mg/l; die Halbwertszeit beträgt ~ 2 h; das empfohlene Dosierungsintervall ist 6–8 h. Bei oraler Gabe von 500 mg erreicht man eine Serumspitzenkonzentration von 1–2 mg/l. Das Verteilungsvolumen ist $\sim 0,7$ l/kg. Höhere Serumkonzentrationen lassen sich mit Roxithromycin erreichen (~ 10 mg/l nach 300 mg). Die Halbwertszeit dieser Substanz beträgt ~ 12 h; sie muss insofern nur einmal am Tag verabreicht werden. Das Verteilungsvolumen ist geringer als das von Erythromycin; unter pharmakodynamischen Gesichtspunkten sind die beiden Substanzen bei oraler Gabe üblicher Dosen vergleichbar.

Die Verteilungsvolumina von Clarithromycin sind größer, die von Azithromycin erheblich größer. Relativ niedrige Serumspiegel dieser Substanzen bei sehr hohen Gewebespiegeln sind die Folge. Nach Gabe von 500 mg Clarithromycin erreicht man entsprechend der besseren oralen Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Erythromycin Serumkonzentrationen von ~3–4 mg/l. Die Halbwertszeit der Substanz beträgt ~3–4 h. Für Azithromycin liegen die Serumspitzenkonzentrationen nach Einnahme von 500 mg bei 0,4 mg/l. Charakteristisch für Azithromycin sind die sehr lange Eliminationshalbwertszeit von etwa 20 bis 40 Stunden und die hohen Konzentrationen im Gewebe. Das Verteilungsvolumen wird mit 23 bis 31 l/kg angegeben. Die Bedeutung subinhibitorischer Wirkstoffkonzentrationen, wie sie infolge der langen Halbwertszeit vorkommen, ist derzeit nicht geklärt.

Im Vergleich zu Erythromycin sind die MHK-Werte gegenüber Pneumokokken bei den neueren Substanzen ähnlich bzw. etwas geringer. Die Erythromycinresistenz gilt hierbei als Marker für eine komplette In-vitro-Kreuzresistenz gegenüber allen Makroliden/Azaliden, nicht jedoch gegenüber den Ketoliden. Bei den üblicherweise empfohlenen oralen Dosen sind unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Aspekte bei Pneumokokken-Pneumonien mit den neueren Substanzen keine besseren Behandlungserfolge zu erwarten. Vorteile der Substanzen liegen beim längeren Dosierungsintervall bzw. kürzeren Behandlungsdauer sowie bei geringeren Nebenwirkungen.

Die Aktivität der neueren Makrolide gegenüber *Haemophilus* spp. ist nicht sehr hoch (bei Clarithromycin oft im Bereich 8–16 mg/l, bei Roxithromycin etwas höher, bei Azithromycin etwas niedriger) und die klinische Wirkung entsprechend unsicher. Im Fall von Clarithromycin wirkt in vivo zusätzlich der 14-OH-Metabolit. Gut ist die Aktivität dagegen gegenüber *Moraxella* spp. (mit mittleren MHK-Werten <0,25 mg/l).

Exzellente ist die Aktivität von Clarithromycin gegenüber *C. pneumoniae* (MHK-Werte $\leq 0,015$ mg/l). Die Aktivität von Azithromycin ist vergleichsweise schwächer und derjenigen von Erythromycin vergleichbar (MHK-Werte $\leq 0,25$ mg/l); Roxithromycin zeigt MHK-Werte $\leq 0,5$ mg/l.

Gegenüber *M. pneumoniae* hat Azithromycin die relativ stärkste Aktivität (MHK₉₀ <0,001 mg/l); ähnlich sehr gut wirksam ist Telithromycin. Die MHK-Werte der anderen Makrolide unterscheiden sich wenig. Makrolid-resistente *M. pneumoniae*-Varianten wurden vereinzelt beschrieben.

Gegenüber *Legionella* spp. ist Clarithromycin die in vitro wirksamste Substanz (MHK₉₀ $\leq 0,004$ mg/l). Die MHK-Werte von Erythromycin, Azithromycin und Roxithromycin sind höher (MHK₉₀-Werte ~0,125 mg/l). Die Wirkung von Clarithromycin auf intrazelluläre Legionellen sowie im Tiermodell scheint allerdings nicht besser als die der anderen Makrolide zu sein und ist nach bisherigen Daten der Fluorchinolonwirkung unterlegen. Die klinische Relevanz dieser Unterschiede ist nicht gesichert.

Dosisempfehlungen sind in Tab. 8 aufgeführt. Azithromycin wird in einer Gesamtdosis von 1,5 g über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen verabreicht. Bei allen Substanzen stehen gastrointestinale Beschwerden als unerwünschten Wirkungen im Vordergrund.

Im Vergleich zu Erythromycin sind diese unerwünschten Wirkungen bei allen neueren Makroliden seltener. Selten kann es zu ZNS-Wirkungen oder Hautreaktionen kommen. Die Venenverträglichkeit bei i.v. Gabe von Erythromycin und Clarithromycin ist schlecht. Alle Makrolide können selten eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG verursachen. Vorsicht ist entsprechend geboten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bekannten ventrikulären Arrhythmien, Hypokaliämie, Bradykardie oder gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die die QTc-Zeit verlängern.

7.3.2 Ketolide: Telithromycin

Ketolide (in Deutschland verfügbar Telithromycin p.o.) sind eine Weiterentwicklung der Makrolide und wie diese Proteinbiosynthesehemmer. Sie haben den Vorteil, dass sie in der Regel bei makrolidresistenten Pneumokokken noch wirken; anders als zwischen Erythromycin und neueren Makroliden incl. Azithromycin besteht also keine Kreuzresistenz. Die Substanz ist ein Hemmstoff der Cytochrome CYP3A4 und CYP2D6, entsprechend sind Arzneimittelinteraktionen zu beachten. Die Dosierung beträgt 800 mg einmal täglich. Damit wird eine mittlere maximale Plasmakonzentration von ~2–3 mg/l innerhalb von 1–3 h nach Einnahme erreicht. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhö und sonstige gastrointestinale Reaktionen, selten sind Visusstörungen, Exantheme und Ikterus.

7.4 Lincosamide: Clindamycin

Clindamycin ist ein halbsynthetisches Derivat des Lincomycins. Es ist gegen Pneumokokken (MHK-Werte deutlich unter 0,5 mg/l) und *S. aureus* (MHK-Werte bis 0,5 mg/l bei Empfindlichkeit) wirksam, außerdem gegen die meisten Anaerobier (Resistenzen möglich vor allem bei Clostridien und *Bacteroides* spp.). Es hat keine ausreichende Wirkung gegen *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* und *Legionella* spp. Es ist nicht wirksam gegen *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. und andere aerobe gramnegative Bakterien. Erythromycinresistente Staphylokokken sind in aller Regel auch clindamycinresistent, werden jedoch in Routine-Resistenztests nicht immer als solche erkannt.

Die orale Bioverfügbarkeit ist mit ~75% gut. Nach oraler Einnahme von 300 mg wird ein mittlerer Serumspitzen Spiegel von ~4 mg/l erreicht. Bei intravenöser Gabe von 600 mg beträgt die mittlere Serumspitzenkonzentration ~9–12 mg/l. Die Halbwertszeit ist etwa 2,5 h. Ein Dosierungsintervall von 8 h ist ausreichend. Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von Pneumokokkenpneumonien sind gering.

7.5 Fluorchinolone

7.5.1 Levofloxacin und Moxifloxacin

Beide gehören zu den auf dem deutschen Markt erhältlichen Fluorchinolonen, die als geeignet und in klinischen Studien ausreichend validiert zur Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie gelten. Beide Substanzen sind oral und parenteral verfügbar.

Die Aktivität von Moxifloxacin gegenüber Pneumokokken ist stärker als die von Levofloxacin. Die MHK₉₀-Werte betragen für Moxifloxacin ~0,125 mg/l und für Levofloxacin ~1 mg/l. Ähnliche MHK-Werte finden sich auch für *M. pneumoniae*. Unter Be-

rücksichtigung pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Eigenschaften sind beide Präparate dosisabhängig bei Infektion durch diese Erreger als ähnlich effektiv zu betrachten. Experimentelle Daten zeigen allerdings bei einer Dosissimulation von 1×400 mg (Moxifloxacin) versus 1×500 mg (Levofloxacin) eine leichte Überlegenheit von Moxifloxacin bei fluorochinolonempfindlichen Pneumokokken, was bei Pneumokokken mit einer oder mehreren Fluorchinolonresistenz-assoziierten Mutationen eine höhere Behandlungssicherheit bieten könnte. In klinischen Studien wurden jedoch mit einer Dosierung von 1×500 mg Levofloxacin sehr gute Resultate erzielt, so dass diese Dosierung bei der nicht schweren ambulant erworbenen Pneumonie empfohlen werden kann. Bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie wird dagegen eine höhere Dosis von Levofloxacin für die initiale Gabe empfohlen. Im Unterschied zu Moxifloxacin kann Levofloxacin in dieser höheren Dosis als für fluorochinolonempfindliche *P. aeruginosa* klinisch ausreichend wirksam betrachtet werden.

Fluorchinolone sind hochaktiv gegen *Haemophilus* spp., *Moraxella* spp. und in der Regel auch gegen *Klebsiella* spp. Die Aktivität von Levofloxacin und Moxifloxacin gegenüber Legionellen ist besser (MHK₉₀-Werte $\sim 0,06$ mg/l) als die von Clarithromycin; auch in Zellkulturinfektionsmodellen wirken sie besser als Makrolide. Levofloxacin und Moxifloxacin sind ebenfalls aktiv gegen *C. pneumoniae*. Ähnlich den Makroliden scheinen sie dabei nur zur Keimzahlreduktion, jedoch nicht zur Eradikation geeignet. Das Wirkspektrum von Moxifloxacin umfasst auch Anaerobier.

Die orale Bioverfügbarkeit beider Substanzen ist sehr gut. Der mittlere Serumspitzenspiegel nach oraler Einnahme von 500 mg Levofloxacin beträgt ~ 5 – 6 mg/l; entsprechende Werte nach Einnahme von 400 mg Moxifloxacin sind ~ 3 mg/l. Die Konzentrationen in der bronchopulmonalen Epithelflüssigkeit sind deutlich höher als die Serumkonzentrationen. Die Verteilungsvolumina betragen $\sim 1,2$ l/kg (Levofloxacin) bzw. $\sim 2,5$ l/kg (Moxifloxacin). Die Eliminationshalbwertszeit für Levofloxacin beträgt ~ 7 h, die Proteinbindung ist mit Werten zwischen 24 und 38% relativ niedrig. Die Elimination von Levofloxacin erfolgt fast ausschließlich renal und ist daher von der Nierenfunktion abhängig. Moxifloxacin dagegen wird mit einer Halbwertszeit von etwa 13 h überwiegend hepatisch eliminiert. Nur etwa 20% lassen sich unverändert im Urin nachweisen. Da der Metabolismus der Substanz unabhängig von der Aktivität hepatischer Monoxygenasen ist, sind entsprechende Interaktionen nicht zu erwarten. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosierung von Moxifloxacin nicht reduziert werden.

Häufigste unerwünschte Wirkungen sind bei beiden Substanzen gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen) sowie Leberfunktionsstörungen. Seltene Nebenwirkungen bei nahezu allen Fluorchinolonen sind eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG sowie schmerzhafte Achillessehnenrupturen (meist bei längerer Anwendung) und auch ZNS-Reaktionen (Krampfanfälle, Erregungszustände, Verwirrtheit und Halluzinationen). Bei Moxifloxacin wird häufiger auch über Kopfschmerzen berichtet. Vorsicht ist geboten bei Hypokaliämie, erworbener QTc-Intervall-Verlängerung, Bradykardie und schwerer Herzinsuffizienz, symptomatischen Herzrhythmusstö-

rungen sowie gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern.

7.5.2 Ciprofloxacin

Ciprofloxacin wird aufgrund seiner schwachen Wirkung gegenüber Pneumokokken nicht für die Monotherapie der ambulant erworbenen Pneumonie empfohlen. Dagegen kann es als Kombinationspartner bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie eingesetzt werden. Hier ist seine Wirkung gegenüber *P. aeruginosa*, den meisten *Enterobacteriaceae* sowie *Legionella* spp. hervorzuheben. Ciprofloxacin kann oral oder intravenös verabreicht werden. Die Dosierung bei schweren Infektionen beträgt 3×400 mg. Damit werden nach einer Stunde Plasmakonzentrationen von ~ 4 mg/l erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 60–80%. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 750 mg können nach einer Stunde im Plasma Spitzenkonzentrationen von 2,5–3 mg/l erwartet werden. Die Eliminationshalbwertszeit wurde mit 3 bis 4,5 Stunden bestimmt. Das Nebenwirkungsprofil entspricht den Angaben, die bereits bei anderen Fluorchinolonen gemacht wurden.

7.6 Oxazolidinone: Linezolid

Die neue Klasse der Oxazolidinone (in Deutschland verfügbar: Linezolid p.o. und i.v.) wurde in erster Linie zur Behandlung von MRSA-Infektionen entwickelt. Linezolid ist aktiv gegenüber den meisten grampositiven Kokken. Es existiert keine Kreuzresistenz zwischen Linezolid und Makroliden/Ketoliden. Der Wirkungsmechanismus ist die Proteinbiosynthesehemmung. Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr gut. Nach oraler Gabe von 600 mg alle 12 h werden Spitzenkonzentrationen von ~ 20 μ g/ml erzielt; die Halbwertszeit beträgt 5–7 h, die Substanz wird in Form der Hauptmetaboliten vorwiegend über die Niere eliminiert. Dennoch ist eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig. Bei den unerwünschten Nebenwirkungen stehen gastrointestinale und zentralnervöse Beschwerden im Vordergrund. Bei längerer Behandlungsdauer (> 2 Wochen) wurden Blutbildveränderungen gesehen. Unter den seltenen Nebenwirkungen wurden auch lang anhaltende Neuropathien beobachtet. Linezolid ist ein Hemmstoff der Monaminoxidase. Aufgrund dieser Wirkung können Interaktionen mit Sympathomimetika und anderen Arzneimitteln vorkommen. Die gleichzeitige Einnahme übermäßiger Mengen tyraminhaltiger Lebensmittel (z. B. Sojasoße, reifer Käse) sollte vermieden werden. Im Tierversuch wurde eine verminderte Fertilität beobachtet; mögliche Auswirkungen auf die reproduktiven Organe beim Menschen sind nicht bekannt.

7.7 Influenzaviruswirksame Virustatika

Medikamente mit zwei verschiedenen Angriffspunkten sind derzeit verfügbar: der M2-Inhibitor Amantadin (oral und parenteral), wirksam gegen Influenza A-Viren, sowie die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir (inhalative Verabreichung) und Oseltamivir (orale Verabreichung); die beiden letzteren Substanzen sind aktiv gegen Influenza A und B. Alle drei Substanzen wirken nur, wenn sie innerhalb von 48 h nach Krankheitsausbruch gegeben werden.

Die empfohlene Dosierung für Amantadin beträgt 100 mg alle 12 h für 5 Tage. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisreduktion erfolgen. Herzrhythmusstörungen, schwere Herzinsuffizienz, gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, für die eine QTc-Verlängerung im EKG bekannt ist, sowie Hypo-

Tab. 9 Wichtige Einnahmebesonderheiten und Interaktionen

Substanz	Einnahmebesonderheiten und Interaktionen
Cefuroxim-Axetil	– Resorptionsverbesserung bei Einnahme kurz nach den Mahlzeiten
Amoxicillin-Clavulansäure	– auf erhöhte Kalium-Zufuhr achten – Resorptionsverbesserung bei Einnahme kurz vor dem Essen
Ceftriaxon	– hohe Eiweißbindung
Ertapenem	– hohe Eiweißbindung
Imipenem	– kann die Krampfschwelle senken
Meropenem	– auch Bolusgabe möglich
Makrolide	– Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen, gleichzeitiger Behandlung mit anderen Substanzen, die die QTc-Zeit im EKG verlängern können – mäßige Venenverträglichkeit bei i. v. Gabe von Clarithromycin und Erythromycin – die Konzentrationen von Ciclosporin A und anderen Immunsuppressiva kann erhöht werden – kann zur Erhöhung der Konzentration von Simvastatin und Lovastatin führen – bei Gabe hoher Dosen von Erythromycin i. v. ototoxische Reaktionen beachten
Telithromycin	– darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin oder Mutterkorn-Alkaloiden verabreicht werden – gleichzeitige Gabe von Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin sowie von bestimmten Benzodiazepinen (wie Midazolam, Triazolam, Alprazolam) vermeiden – nicht bei Myasthenie
Clindamycin	– hat neuromuskulär blockierende Eigenschaften, daher Vorsicht bei Myasthenie und M. Parkinson
Doxycyclin	– Einnahme mit der Mahlzeit und reichlich Flüssigkeit empfohlen – die gleichzeitige Einnahme von aluminium-, calcium- (auch Milch) und magnesiumhaltigen Nahrungszusatzstoffen oder Arzneimitteln und Eisen führt über Komplexbildung zur abgeschwächten Resorption – Sonnenbäder und andere UV-Lichtexposition meiden – schlechte Venenverträglichkeit bei rascher i. v. Gabe – keine Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit
Fluorchinolone	– nicht bei Epilepsie – keine gleichzeitige Einnahme von Eisen, magnesium- und aluminiumhaltigen Antazida incl. Sucralfat, von zinkhaltigen Mittel – Sehnenentzündungen und -rupturen können auftreten – Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen, gleichzeitiger Behandlung mit anderen Substanzen, die die QTc-Zeit im EKG verlängern können
Linezolid	– gleichzeitige Einnahme übermäßiger Mengen tyraminhaltiger Lebensmittel (z. B. Sojasoße, reifer Käse) meiden – Blutbildkontrollen bei Behandlung >10 Tage notwendig – Wirkungen im Sinne reduzierter Fertilität bei Männern nicht auszuschließen – Interaktionen mit verschiedenen psychoaktiven Substanzen incl. MAO-Hemmer und Sympathikomimetika beachten
Amantadin	– Vorsicht bei Herzrhythmusstörungen, gleichzeitiger Behandlung mit anderen Substanzen, die die QTc-Zeit im EKG verlängern können – verminderte Alkoholtoleranz

kaliämie und Hypomagnesiämie sind Kontraindikationen. Die Verträglichkeit von Amantadin ist mäßig. Häufig kommt es zu Schlafstörungen, Unruhe, Harnretention, Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit, orthostatischer Dysregulation.

Die empfohlene Dosis für Zanamivir beträgt 2 × 2 Inhalationen täglich über 5 Tage (eine Einzeldosis entspricht 5 mg); problematisch ist die Anwendung für ältere Personen (Anwendungsfehler) sowie bei Patienten mit Asthma bronchiale und chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen (selten Gefahr des Bronchospasmus).

Oseltamivir liegt als Phosphat vor, das rasch resorbiert und nahezu vollständig in den aktiven Metaboliten (Oseltamivir-Carboxylat) umgewandelt wird. Der Wirkstoff wird unverändert renal mit einer Halbwertszeit von etwa 6–10 h eliminiert; eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz wird empfohlen (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min: 2 × 75 mg täglich, 10–30 ml/min: 1 × 75 mg täglich, < 10 ml/min: Gabe nicht empfohlen). Die empfohlene Behandlungsdauer ist 5 Tage. Bei prophylaktischer Indikation genügt die halbe Tagesdosis bei einer empfohlenen Gesamtbehandlungsdauer von 7 Tagen; abhängig von der jeweiligen Indikation (postexpositionelle Prophylaxe versus kontinuierliche Prophylaxe) ist eine längere Anwendung notwendig und möglich. Übelkeit und Erbrechen, vor allem an den ersten beiden Behandlungstagen, sind häufig. Sie lassen sich bei gleichzeitiger Medikamenteneinnahme mit den Mahlzeiten reduzieren.

Tab. 9 listet die wichtigsten Einnahmebesonderheiten und Interaktionen der für die Behandlung von Atemwegsinfektionen infrage kommenden Antiinfektiva auf.

8 Symptomatik und Befunde bei tiefen Atemwegsinfektionen

8.1 Symptomatik

Es gibt keine Symptomenkonstellation, die eine sichere klinische Diagnose einer Pneumonie ermöglicht. Entsprechend ist auch die Symptomatik anderer Infektionen der tiefen Atemwege diagnostisch unspezifisch.

Folgende Symptome können bei tiefen Atemwegsinfektionen vorgefunden werden:

- allgemeines Krankheitsgefühl („malaise“)
- Fieber oder Hypothermie
- Husten
- eitriger Auswurf
- Dyspnoe
- „grippale“ Symptome wie Myalgien, Arthralgien, Cephalgien

Sie sind nicht spezifisch für die Abgrenzung einer CAP von anderen tiefen Atemwegsinfektionen. Ihr positiver Vorhersagewert allein oder in Kombination ist mit < 50% unzureichend [143] (4), [144] (4), [145] (4), [146] (2b), [147] (5).

8.2 Untersuchung

Folgende Befunde können bei Verdacht auf CAP erhoben werden:

- Inspektion
 - Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz
- Palpation
 - Tachykardie
 - Ggf. arterielle Hypotonie
- Perkussion

- Ggf. abgeschwächter Klopfeschall (bei ausgedehnten Infiltrationen und/oder parapneumonischem Pleuraerguss)
- Auskultation
- Fein- bis mittelblasige klingende ohrnahe Rasselgeräusche
- Bronchialatmen

Keiner dieser Befunde erreicht allein oder in Kombination eine ausreichende diagnostische Aussagekraft, um die Diagnose CAP klinisch stellen zu können. Die positiven Vorhersagewerte bleiben unter Berücksichtigung der im ambulanten Bereich gegebenen Inzidenz der CAP unter 50% [143] (4), [144] (4), [145] (4), [146] (2b), [147] (5), [148] (2b).

Die Zuverlässigkeit der physikalisch erhobenen Lungenbefunde ist begrenzt [149] (4), [150] (2b). Nur der lokalisierte Auskultationsbefund (Rasselgeräusche) hat einen relativ hohen negativen Prädiktionswert, d.h. eine CAP ist eher unwahrscheinlich ohne einen solchen Auskultationsbefund. Dies gilt nur eingeschränkt bei CAP durch Mykoplasmen oder Chlamydien, [151] (4), [152] (4). Besondere Beachtung verdient die Tatsache, dass sich die klinische Präsentation der CAP mit steigendem Alter verändert. Es werden zunehmend oligosymptomatische Verläufe sowie extrapulmonale Symptome wie zunehmende Schwäche oder Hinfälligkeit beobachtet [147] (5), [153] (2c).

Aufgrund dieser Sachlage wird für eine sichere Diagnose einer CAP der Nachweis eines Infiltrats in der Röntgen-Thoraxaufnahme

gefordert. Sensitivität und Spezifität sowie Zuverlässigkeit des Infiltratnachweises in der Röntgen-Thoraxaufnahme sind allerdings ebenfalls begrenzt [154] (2b), [155] (2b), vor allem bei leichtgradiger CAP mit nur geringer Infiltratausbildung. In der ambulanten Praxis kommt erschwerend hinzu, dass nicht immer die zeitnahe Durchführung und Befundung einer Röntgen-Thoraxaufnahme sichergestellt werden kann.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B):

(s. Abb. 1):

1. Bei Patienten mit
 - einem lokalisierten Auskultationsbefund oder
 - aufgrund der klinischen Einschätzung oder
 - dem Vorliegen von Komorbiditäten oder
 - aus differenzialdiagnostischen Überlegungen oder
 - insbesondere bei schwerer Erkrankung mit Vitalfunktionsstörungen
 die Anfertigung einer Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen.
2. Die unter 1) nicht erfassten Patienten benötigen in der Regel im ambulanten Bereich keine Röntgen-Thoraxaufnahme.

In der Konsequenz ergeben sich zwei Gruppen (Abb. 1):

1. Patienten mit der Diagnose „akute tiefe Atemwegsinfektion“ („Non-CAP“)

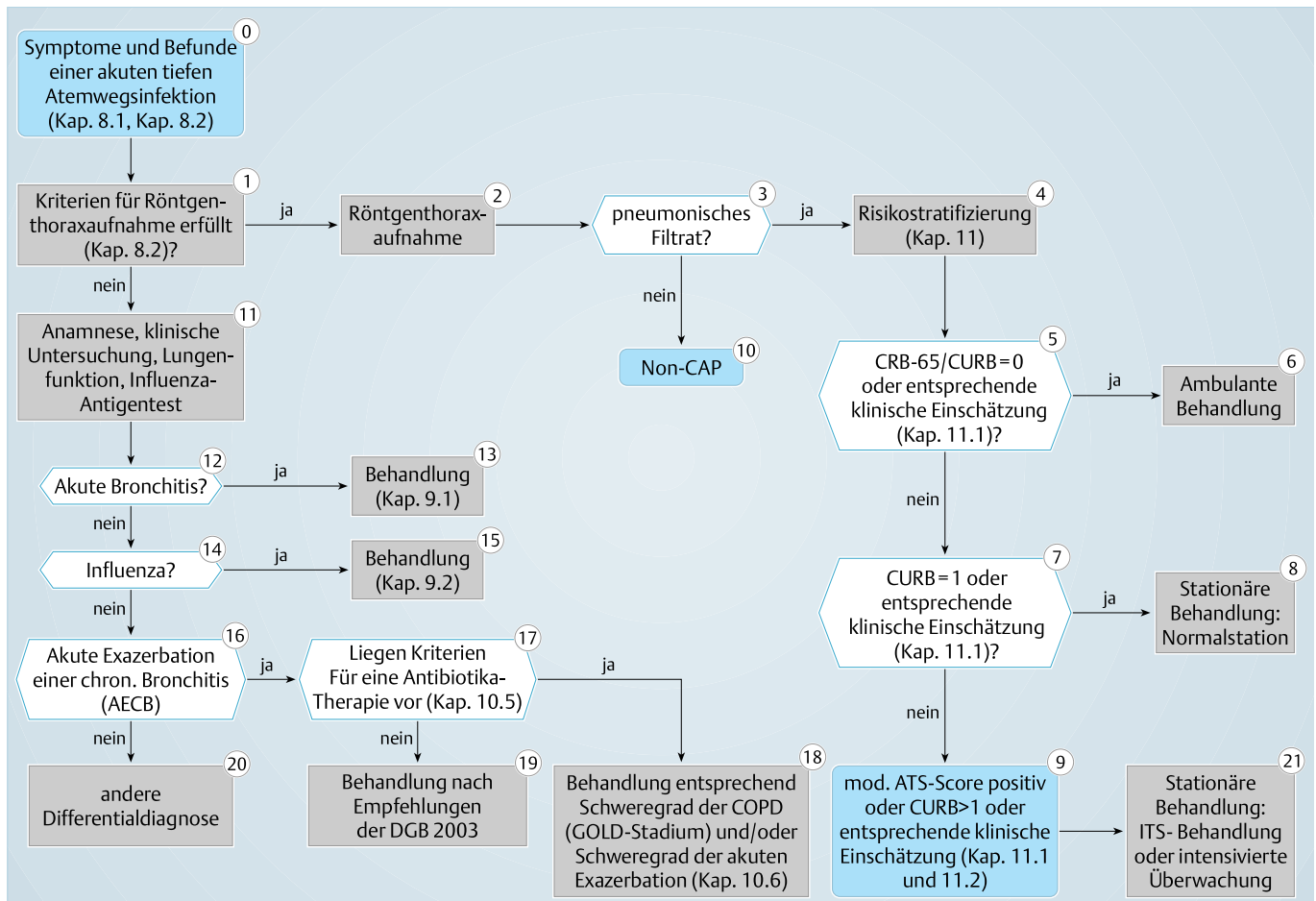


Abb. 1 Algorithmus zur Differenzierung einer akuten tiefen Atemwegsinfektion (akute Bronchitis, akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis, Influenzavirus-Infektion, ambulant erworbene Pneumonie).

Diese Patienten sind sehr wahrscheinlich nicht an CAP erkrankt. Folgende Subgruppen werden unterschieden:

- Patienten mit akuter Bronchitis
- Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD (AECB)
- Patienten mit Influenza (ohne oder mit Obstruktion)

2. Patienten mit der Diagnose CAP

Diese Patienten weisen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit (Schweregrad der klinischen Präsentation und/oder Infiltratnachweis in der Röntgen-Thoraxaufnahme) eine Pneumonie auf.

Für Patienten, die aufgrund einer akuten tiefen Atemwegsinfektion im Krankenhaus vorstellig werden, empfiehlt die Arbeitsgruppe grundsätzlich eine Röntgen-Thorax-Aufnahme (Empfehlungsgrad B).

9 Behandlung Non-CAP: akute Bronchitis, Influenzavirus-Infektion, andere respiratorische Virusinfektionen

9.1 Akute Bronchitis

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Die akute Bronchitis eines Patienten ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung sollte nicht mit antimikrobiellen Substanzen behandelt werden, da es sich in der Regel um eine Virusinfektion handelt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass diese Patienten nicht von dieser Therapie profitieren [156] (1a), [157] (2c), [158] (2b).

Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder mit schwerem und langanhaltendem Verlauf von mehr als 7 Tagen ist die Rolle einer Antibiotikatherapie nicht geklärt, sie kann im Einzelfall nach klinischer Einschätzung erwogen werden.

Aufgrund einer traditionell gegenteiligen Verschreibungspraxis von antimikrobiellen Substanzen und einer entsprechenden Erwartungshaltung des Patienten besteht in der ambulanten Praxis eine nur schwer zu handhabende Situation. Eine umfassende Aufklärung über die Nichtwirksamkeit antimikrobieller Substanzen bei akuter Bronchitis sowie die Motivation der Patienten, auf Antibiotika zu verzichten, konnte den Anteil antimikrobiell behandelter Patienten deutlich reduzieren [138] (1b), [159] (1b).

9.2 Influenzavirus-Infektion

Die klinische Diagnose einer Influenza basiert auf zwei Bausteinen:

- der aktuellen epidemiologischen Situation; diese kann im Internet abgefragt werden unter www.rki.de/INFEKT/INFEKT/HTM
- der klinischen Symptomatik einer plötzlichen Erkrankung mit Fieber und Schüttelfrost, Muskel- und Gliederschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Husten, Heiserkeit und Bettlägerigkeit.

Die korrekte Diagnose einer Influenza hat deshalb große Bedeutung, weil die zur Verfügung stehenden antiviralen Substanzen nur wirksam sind, wenn sie früh nach Symptombeginn gegeben werden. Allerdings lag die Sensitivität klinischer Zeichen in kontrollierten Studien nicht über 60–70%. Sofern Therapieabsicht besteht, ist aufgrund

- der begrenzten diagnostischen Aussagekraft klinischer Symptome und Untersuchungsbefunde sowie
- der Notwendigkeit einer Behandlung innerhalb von 24–36 h nach Symptombeginn

die Anwendung eines Schnelltests (aus Rachenabstrich bzw. nasaler Lavage) zu empfehlen. Hierzu existieren verschiedene Schnelltestsysteme.

Für die Therapie der Influenza stehen drei antivirale Substanzen zur Verfügung: Amantadin, Zanamivir und Oseltamivir. Amantadin ist aufgrund seiner begrenzten Wirksamkeit (nur Influenzavirus A), raschen Resistenzentwicklung und Toxizität (vor allem im Bereich des ZNS) nicht zu empfehlen. Zanamivir (inhalativ) und Oseltamivir (oral) sind beide Inhibitoren der viralen Neuraminidase und haben eine vergleichbar gute Wirksamkeit bzw. akzeptable Toxizität.

Die Wirksamkeit von Zanamivir (inhalativ) und Oseltamivir (oral) ist gesichert. Ein therapeutischer Nutzen zeigt sich nur, wenn die Behandlung innerhalb von 24–48 h nach Beginn der Symptomatik begonnen wird [160] (1b), [161] (1b), [162] (1b), [163] (1b). Bei Patienten, die innerhalb dieser Zeitspanne nach Erkrankungsbeginn behandelt werden, kann eine Reduktion der Krankheitsstage von 1 bis 1,5 Tagen erreicht werden. Darüber hinaus vermindern sich Komplikationen der Influenza wie Sinusitis, Otitis media, purulente Bronchitis und der Antibiotika-Verbrauch. Dies gilt dokumentiert für Zanamivir auch bei Hochrisiko-Patienten [164] (1a).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad D): Antivirale Substanzen sollen in dieser Indikation nicht generell eingesetzt werden. Die Indikation zum Einsatz antiviraler Substanzen ist schwierig zu stellen, da die Diagnosestellung selten eindeutig möglich ist. Allerdings ist während einer aktuellen Influenza-Epidemie eine typische Symptomatik als diagnostisch wegweisend zu akzeptieren. In Fällen einer schwergradigen Influenza oder bei einer Influenza, die sich bei Hochrisiko-Patienten entwickelt, kann die Gabe einer dieser Substanzen erwogen werden.

Bei milder verlaufenden Influenzaerkrankungen ist der Einsatz antiviraler Substanzen kritisch zu sehen. Den nicht unbeträchtlichen Therapiekosten und der Möglichkeit einer weiteren Resistenzentwicklung steht eine zu erwartende Verkürzung der Krankheitsdauer um lediglich 1 bis 1,5 Tage gegenüber. Daher werden antivirale Substanzen bei dieser Indikation nicht generell empfohlen.

9.3 Andere respiratorische Virusinfektionen

Relevant sind hier Viren wie Parainfluenzaviren, RS-Virus, Adenoviren und Rhinoviren.

Bisher stehen keine antiviralen Substanzen zur Verfügung, die zur Therapie dieser Virusinfektionen eingesetzt werden können. Ribavirin zur Therapie des RS-Virus ist bislang nur bei Kindern untersucht worden. Aufgrund begrenzter Wirksamkeit bzw. seiner Toxizität [165] (2c) wird Ribavirin nur bei immunsupprimierten Patienten empfohlen.

10 Akute Exazerbation der COPD (AECB)

Einzelheiten zur Epidemiologie, zur Diagnostik und zum Management der chronisch-obstruktiven Bronchitis sind den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zu entnehmen [10] (5). Schwerpunkte dieser Leitlinie sind die Indikation zur antibakteriellen Behandlung der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis und die an den Schweregrad adaptierte Auswahl der Antinfektiva.

10.1 Definition der AECB

Akute Verschlechterungen der respiratorischen Symptomatik bei bekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) werden dann als Exazerbation bezeichnet, wenn sie eine über die tägliche Basistherapie hinausgehende Behandlung erfordern [10] (5).

In Studien wird allerdings der Begriff „über das normale Maß hinausgehende Behandlung“ je nach Autor anders verstanden. Während in manchen Publikationen bereits die Erhöhung der Dosis der inhalativen Bronchodilatoren als Exazerbation gezählt wird, fordern andere Autoren eine orale Steroid- und/oder Antibiotikatherapie. In anderen Untersuchungen wird die Notwendigkeit einer Notarztbehandlung oder gar eine stationäre Behandlung als Basis der Exazerbationsdefinition gesehen. Die Unterschiedlichkeit der Definitionen erschwert die vergleichende Bewertung der Studien erheblich.

10.2 Ätiologie der AECB

Häufige Ursachen von Exazerbationen sind wahrscheinlich virale und/oder bakterielle Atemwegsinfektionen [166] (2b), [167] (2b). In ca. 30% der Fälle kann jedoch die Ursache nicht identifiziert werden [168] (1b). Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* [169] (2b). Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen können zwar als Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie nachgewiesen werden, ihre Bedeutung bei der AECB ist aber unklar [22] (4). Befunde aus Italien, die eine nennenswerte Bedeutung von Chlamydieninfektionen für die AECB beschreiben, sollten zunächst von anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden [170] (5), denn nach dem aktuellen Stand ist die ursächliche Bedeutung der serologisch in ca. 5–10% nachweisbaren bakteriellen Erreger wie *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* oder *Legionella* spp. weitgehend unklar [171] (4) [172] (3b), [173] (4), [174] (4), [175] (3b), [176] (3b).

Als virale Erreger kommen neben Influenzaviren vor allem das Respiratory Syncytial Virus (RSV), Rhino-, Corona- und Adenoviren in Betracht [166] (2b), [167] (2b).

10.3 Klinische Symptomatik der AECB

Leitsymptome der AECB sind

- zunehmende Atemnot
- vermehrt Husten
- Zunahme von Sputummenge und/oder Viskosität
- und/oder gelb-grüne Verfärbung des Auswurfs
- Brustenge.

Unspezifische Zeichen wie leichtere Ermüdbarkeit, Schlafstörungen oder Depressionen bzw. Bewusstseinstörungen bis hin zum

Koma können hinzutreten. Für eine schwere akute Exazerbation sprechen eine zentrale Zyanose, periphere Ödeme, der Einsatz der so genannten „Atemhilfsmuskulatur“ bei der Inspiration sowie eine hämodynamische Instabilität.

Differenzialdiagnostisch spielen kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, Pleuraergüsse, Herzrhythmusstörungen) und andere pulmonale Komplikationen (Pneumonie, Pneumothorax, Lungenembolie) die wichtigste Rolle.

Als Risikofaktoren für Exazerbationen gelten

- Alter des Patienten
- Untergewicht
- vorbestehende Ruhe- oder Belastungsdyspnoe
- Hyperkapnie
- Vorliegen einer COPD-bedingten pulmonalen Hypertonie [177] (2c).

Die schwere AECB hat, ähnlich wie die sCAP, eine erhebliche Krankenhausletalität von ungefähr 10%. Werden die Patienten aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz intensivpflichtig, verschlechtert sich die Prognose weiter. Verschiedene Studien zeigen, dass die Krankenhausletalität dieser Patienten bis zu 50% beträgt [178] (4). Unabhängige Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf sind dabei

- Alter
- Hyperkapnie
- vorbestehende Dauertherapie mit oralen Steroiden [179] (2c)
- Vorliegen anderer schwerwiegender Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus [180] (2c).

10.4 Mikrobiologische Diagnostik der AECB

Die Möglichkeiten der mikrobiologischen Diagnostik sind gerade bei Atemwegsmaterialien von ambulanten Patienten häufig durch Mängel in der Präanalytik eingeschränkt. So kann insbesondere die Verlängerung der Transportzeit über 4 Stunden zu einer geringeren Nachweisrate von *S. pneumoniae* und *H. influenzae* führen. Im Allgemeinen ist deshalb eine mikrobiologische Sputumuntersuchung für die Behandlung der AECB nicht hilfreich.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad C) (Abb. 2): Eine mikrobiologische Sputumuntersuchung (Gramfärbung und Bakterienkultur mit Resistenztestung) wird nur bei Patienten mit häufigen Exazerbationen (z.B. ≥ 3 /Jahr), Therapieversagern und/oder bei besonders schweren Erkrankungen mit Verdacht auf multiresistente Bakterien empfohlen. Voraussetzungen sind das Vorliegen von makroskopisch purulentem Sputum und die Gewährleistung der notwendigen logistischen Voraussetzungen (Transport und Verarbeitung innerhalb von 2 bis 4 Stunden, s. Kap. 6).

10.5 Indikation zur antimikrobiellen Therapie bei AECB

Die Antibiotikatherapie bei der AECB bleibt umstritten, beweisende Studien bzw. Metaanalysen fehlen [179] (2c). Das Hauptproblem der Metaanalysen zu Antibiotikastudien besteht darin, dass verschiedene Studien unterschiedliche Definitionen der Exazerbation verwenden und unterschiedliche Schweregrade

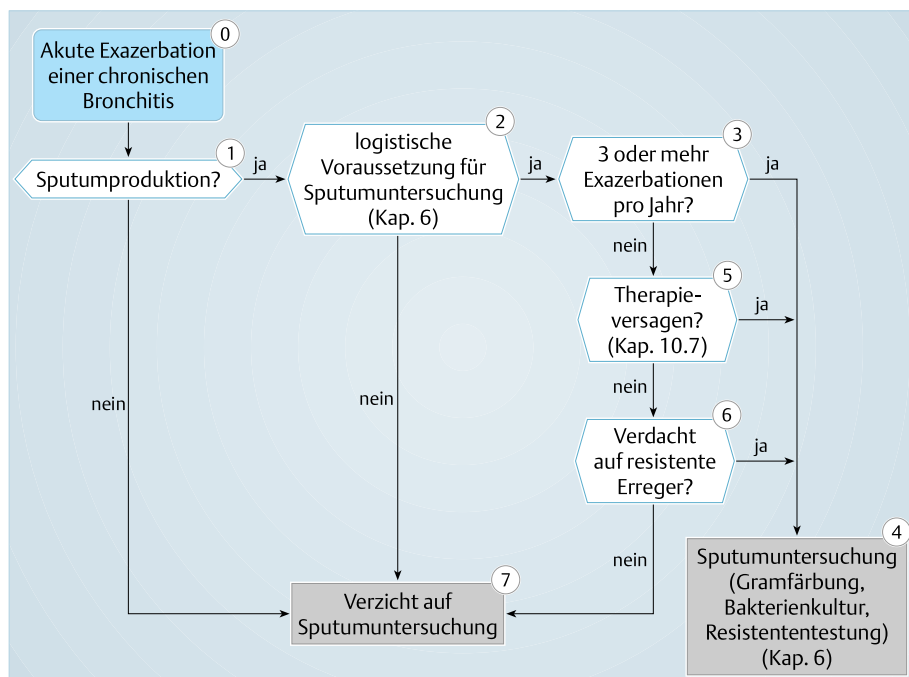


Abb. 2 Algorithmus zur mikrobiologischen Sputumdiagnostik bei akuter Exazerbation einer chronischen Bronchitis.

der COPD untersuchen. Die Studien sind daher nicht vergleichbar.

Die verfügbare Evidenz über die Indikationen zur antibakteriellen Therapie basiert auf verschiedenen Überlegungen:

- Rezidivierende akute Exazerbationen einer COPD beschleunigen den Verlust an FEV1 im natürlichen Verlauf der Erkrankung um ca. 7 ml/Jahr [181] (3b), [182] (3b). Serielle molekulare Typisierungen von bakteriellen Erregern aus Sputen von Patienten in der stabilen Phase der COPD sowie bei akuten Exazerbation weisen darauf hin, dass gehäuft Subtypen der kolonisierenden Erreger zu akuten Exazerbationen führen. Im Rahmen einer akuten Exazerbation kommt es dabei zu einer akuten inflammatorischen Reaktion und der Bildung einer spezifischen Immunantwort gegen neu erworbene Erreger [183] (3b). Allerdings gilt dies nur für akute Exazerbationen, in denen ein bakterieller Erreger nachgewiesen werden kann. Dies trifft für ca. 50% der akuten Exazerbationen zu. Erhöhte Entzündungsparameter legen den Verdacht auf eine bakterielle Infektion nahe, ohne dass dies im Einzelfall als zuverlässiges Zeichen gelten kann. Ein mehr um das Zehnfache erhöhtes C-reaktives Protein wird dabei allgemein als Grenzwert akzeptiert. Mit Procalcitonin III könnte ein Parameter zu Verfügung stehen, der zwischen viraler und bakterieller Infektion unterscheiden kann, jedoch war die Anzahl der Patienten in dieser Studie zu klein, um eine endgültige Bewertung treffen zu können [184] (2b).
- Zur antimikrobiellen Therapie der AECB liegen mehrere Placebo-kontrollierte Studien sowie eine Metaanalyse vor [185] (1b), [186] (1b), [187] (1b), [188] (2c), [189] (1b). Die meisten dieser Studien sind mehr als 30 Jahre alt und genügen heutigen Qualitätsanforderungen nicht mehr, haben überwiegend Patienten mit chronischer Bronchitis (nicht notwendigerweise COPD) untersucht und haben antimikrobielle Substanzen eingesetzt, die heute nicht mehr empfohlen werden können. Darüber hinaus existieren Zulassungsstudien und Beobach-

tungsstudien, die Hinweise auf bestimmte Untergruppen geben, die von einer antimikrobiellen Therapie profitieren könnten [190] (1b), [168] (1b), [191] (4), [192] (1b), [193] (1b). Adams und Mitarb. konnten zeigen, dass die Rezidivrate von Patienten mit akuter Exazerbation geringer war, wenn diese mit Antibiotika behandelt worden waren; dies galt allerdings nicht für alle antimikrobiellen Substanzen [191] (4). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Intervall bis zur nächsten Exazerbation durch Fluorchinolone wie Ciprofloxacin und Moxifloxacin verlängert werden kann [168] (1b), [192] (1b), [193] (1b).

- Typischerweise zeigen Studien, die sowohl vermehrte Luftnot und vermehrten Auswurf als auch eine Verfärbung des Sputums als Einschlusskriterien forderten, einen positiven Effekt der Antibiotikatherapie, während Studien, die nur ein oder zwei dieser Kriterien berücksichtigen, zu negativen Resultaten kommen [188] (2b).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt:

Eine Antibiotika-Therapie wird empfohlen (Empfehlungsgrad B) bei:

- Patienten mit einer Typ I Exazerbation nach den Anthonisen-Kriterien (s. Tab. 10) und mittelschwerer oder schwerer COPD [188] (2b)
- Patienten mit schwerer akuter Exazerbation, die eine respiratorische Unterstützung brauchen (nicht-invasive oder invasive maschinelle Beatmung)

Eine Antibiotikatherapie kann erwogen werden (Empfehlungsgrad D) bei:

- Patienten aller Schweregrade mit häufig rezidivierenden akuten Exazerbationen (> 4/Jahr) [194] (4)
- Patienten aller Schweregrade mit relevanter kardialer Komorbidität [194] (4)

Tab. 10 Einteilung der akuten Exazerbationen der chronischen Bronchitis [188] (2b).

Typ I

Vorliegen aller drei Parameter:

- Zunahme von Luftnot oder Brustenge,
- erhöhtes Sputumvolumen,
- vermehrte Sputumpurulenz

Typ II

Vorliegen von zwei der drei o. g. Parameter

Typ III

Vorliegen von einem der drei o. g. Parameter und mindestens ein zusätzliches Symptom:

- Hinweis auf eine Infektion der oberen Luftwege (Schluckbeschwerden, Schnupfen),
- erhöhte Körpertemperatur,
- Zunahme der Bronchospastik, Husten oder Zunahme der Atemfrequenz über 20 % vom Ausgangswert

Zusammengefasst beruht die Indikation zur antimikrobiellen Therapie jedoch auf überwiegend vorläufigen Daten und/oder indirekter Evidenz.

10.6 Auswahl der antimikrobiellen Therapie bei AECB

Grundlage der Therapie der AECB ist die Optimierung der antiobstruktiven Therapie, die Gabe systemischer Kortikosteroide und die kontrollierte Sauerstoffgabe.

Die Auswahl des Antibiotikums sollte sich an der Schwere der Grunderkrankung gemessen anhand der Stadieneinteilung nach GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2004. www.Goldcopd.com) orientieren. Sollte diese Einschätzung nicht möglich sein (z. B. Erstkontakt, keine Lungenfunktion bekannt), so gilt als Therapiestrategie, dass je schwerer die Grunderkrankung eingeschätzt wird, desto wirksamer sollte ein Antibiotikum gegenüber *Enterobacteriaceae* und ggf. auch gegenüber *P. aeruginosa* sein.

Bei Patienten mit noch guter Lungenfunktion vor der Exazerbation (FEV1 > 50 % des Solls) wurden in der Regel Pneumokokken oder *H. influenzae* isoliert. Gegen diese Spezies sind Betalaktamantibiotika und – mit Einschränkungen – neuere Makrolide gut wirksam, wenn sie ausreichend dosiert werden (s. Tab. 8 und Tab. 11). Bei einer FEV1 < 50 % des Solls und bei Patienten mit häufigen Exazerbationen überwiegen *Enterobacteriaceae* [195] (4), [196] (2c), [197] (1b), [198] (4), [199] (3b). Fluorchinolone zeigen hier die breiteste Wirksamkeit und scheinen älteren Substanzen überlegen zu sein. Interessant ist, dass sich bei Einsatz von Moxifloxacin das Intervall bis zur nächsten Exazerbation in einer Studie signifikant verlängerte [193] (1b). In einer vergleichbaren Studie mit Levofloxacin konnte dieser Effekt nicht wiederholt werden. Ob es sich hier um substanzielle Unterschiede oder Unterschiede im Studiendesign handelt, bleibt noch offen [200] (1b). Fast alle Vergleichsstudien haben jedoch methodische Schwächen, weil – zumindest teilweise – die Dosierung der Vergleichssubstanzen nicht optimal gewählt wurde und nicht alle Patienten die etablierte Standardtherapie (Steroide für 10–14 Tage) erhielten.

Die Risikofaktoren für eine Infektion durch *P. aeruginosa* bei AECB entsprechen wahrscheinlich denen bei CAP (s. Tab. 5). *P. aeruginosa* findet sich gehäuft bei Patienten mit einer FEV1 < 35 % des Solls sowie bei Vorliegen von Bronchiektasen [195] (2b). In der Gruppe der schwerkranken Patienten (GOLD IV) ist in der Regel eine Therapie mit Wirkung gegen *Pseudomonas* spp. indiziert. Pseudomonaswirksame Substanzen stehen mit Ausnahme von Ciprofloxacin und Levofloxacin jedoch ausschließlich als intravenöse Applikationsform zur Verfügung [201] (5). In aktuellen Studien wird die Überlegenheit dieser breiter wirksamen Antibiotika bei schwerer erkrankten Patienten, insbesondere auch bei respiratorisch insuffizienten Patienten belegt [186] (1b). Es muss jedoch ausdrücklich davor gewarnt werden, Breitspektrumantibiotika mit Wirksamkeit bei gramnegativen Bakterien bei allen Formen der AECB – auch bei leichter erkrankten Patienten ohne erhebliche Lungenfunktions-einschränkung – einzusetzen. Gerade durch den vermehrten Einsatz von Ciprofloxacin, das nach Auslaufen des Patents preiswert geworden ist und daher häufig bei ambulanten Patienten eingesetzt wird, ist eine schnelle Resistenzentwicklung gegenüber allen Fluorchinolonen zu beobachten [202] (4).

Grundsätzlich geeignete Substanzen bzw. Substanzklassen für die orale Basistherapie sind:

- Penicilline (Amoxicillin bzw. Amoxicillin + Clavulansäure, Sul-tamicillin)
- Orale Cephalosporine (Cefuroxim-Axetil, Cefpodoxim-Proxe-til)
- Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin)
- Ketolide (Telithromycin)
- Tetracycline (Doxycyclin)
- Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)

Eine intravenöse Therapie wird nur empfohlen, wenn der Patient nicht schlucken kann, unsichere Resorptionsverhältnisse bestehen oder eine schwere AECB vorliegt. Grundsätzlich geeignet für die intravenöse Therapie sind:

- Penicilline (Ampicillin bzw. Amoxicillin + Clavulansäure, Ampicillin + Sulbactam; Piperacillin + Tazobactam oder + Sul-bactam)
- Cephalosporine (Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefepim, Ceftazidim)
- Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)
- Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem, Meropenem)

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad C) folgende Antibiotika zur Therapie der AECB:

Für Patienten mit einer Indikation zur Antibiotikatherapie nach den o. g. Kriterien und einer leichten bis mittleren Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1 zwischen 50 % und 80 % des Solls):

- Mittel der Wahl: Aminopenicillin ohne Betalaktamaseinhibitor (Amoxicillin)
- Alternativen: Makrolid (Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) oder Tetracyclin (Doxycyclin)

Für Patienten mit einer Indikation zur Antibiotikatherapie nach den o. g. Kriterien und mit schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1 < 50 % des Solls) ohne Risikofaktoren für eine Infektion durch *P. aeruginosa* (s. Tab. 5):

- Aminopenicillin mit Betalaktamaseinhibitor (Amoxicillin + Clavulansäure oder Sultamicillin)
- Pneumokokkenwirksames Fluorchinolon (Levofloxacin, Moxifloxacin)

Für Patienten mit einer Indikation zur Antibiotikatherapie nach den o. g. Kriterien mit Risikofaktoren für das Vorliegen einer Infektion durch *P. aeruginosa* (s. Tab. 5) oder für Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt oder beatmet werden:

- Acylureidopenicillin + Betalaktamaseinhibitor (Piperacillin/Tazobactam)
- Pseudomonaswirksames Carbapenem (Imipenem, Meropenem)
- Pseudomonaswirksames Cephalosporin (Ceftazidim*, Cefepim)
- Pseudomonaswirksames Fluorchinolon (Ciprofloxacin*, Levofloxacin)

* in Kombination mit einer pneumokokkenwirksamen Substanz

Hinsichtlich Substanzklassen und Dosierungen s. Tab. 11 bzw. Tab. 8.

Inhalative Therapie

Eine inhalative Dauertherapie mit Antibiotika ist nur dann zu erwägen, wenn manifeste Bronchiektasen nachgewiesen werden [203] (1b). Dieses Problem wird bei COPD jedoch nicht sehr häufig beobachtet. Hierzu kann Colistin (2–3 × 1 Mill. E/d) oder Tobramycin (2 × 80 mg/d) eingesetzt werden. Eine neuere Tobramycinzubereitung lässt höhere Dosen (300 mg) in kleineren Flüssigkeitsmengen zu, die Dosis kann dann auf 2 × 300 mg gesteigert werden [204] (1b). Zunehmende Resistenzen gegen Aminoglykoside konnten nicht beobachtet werden. Diese Substanzen wurden auch bei aminoglykosidresistenten *P. aeruginosa*-Infektionen angewendet und zeigten deutlich positive Effekte hinsichtlich der Reduktion der Erregerzahl in den Atemwegen. Verantwortlich hierfür dürften die hohen Sputumkonzentrationen der Substanz sein, ohne dass signifikante Serumspiegel nachgewiesen werden konnten.

Tab. 11 Therapieempfehlung für Patienten mit AECB bei Vorliegen einer Indikation zur Antibiotikatherapie

Substanzen*	Dosierung* oral (pro Tag)	Dosierung* i. v. (pro Tag)	Therapiedauer
Bei leichter bis mittlerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1 zwischen 50 % und 80 % des Solls):			
Mittel der Wahl			
– Amoxicillin	≥ 70 kg: 3 × 1,0 g < 70 kg: 3 × 750 mg		7–10 Tage
Alternativen			
– Azithromycin	1 × 500 mg		3 Tage
– Clarithromycin	2 × 500 mg 3 Tage, anschl. 2 × 250 mg		7–10 Tage
– Roxithromycin	1 × 300 mg		7–10 Tage
– Doxycyclin	1 × 200 mg initial, dann ≥ 70 kg: 1 × 200 mg < 70 kg: 1 × 100 mg		7–10 Tage
Bei schwerer Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1 < 50 % des Solls) ohne Risikofaktoren für eine Infektion durch <i>P. aeruginosa</i> (s. Tab. 5):			
– Amoxicillin + Clavulansäure	≥ 70 kg: 3 × 1,0 g < 70 kg: 2 × 1,0 g	3 × 2,2 g	7–10 Tage
– Sultamicillin	2 × 750 mg		7–10 Tage
– Ampicillin + Sulbactam		3 × 3,0 g	7–10 Tage
– Ceftriaxon		1 × 2,0 g	7–10 Tage
– Cefotaxim		3 × 2,0 g	7–10 Tage
oder			
– Levofloxacin	1 × 500 mg	1 × 500 mg	5 Tage
– Moxifloxacin	1 × 400 mg	1 × 400 mg	5 Tage
Bei Risikofaktoren für das Vorliegen einer Infektion durch <i>P. aeruginosa</i> (s. Tab. 5) oder bei Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt oder beatmet werden:			
– Piperacillin/Tazobactam		3 × 4,5 g	7–10 Tage
– Cefepim		3 × 2,0 g	7–10 Tage
– Ceftazidim**		3 × 2,0 g	7–10 Tage
– Imipenem		3 × 1,0 g	7–10 Tage
– Meropenem		3 × 1,0 g	7–10 Tage
oder			
– Levofloxacin	2 × 500 mg	2 × 500 mg	5 Tage
– Ciprofloxacin**	2 × 750 mg	3 × 400 mg	7–10 Tage

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

** Ciprofloxacin und Ceftazidim in Kombination mit einer pneumokokkenwirksamen Substanz

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) keine generelle begleitende Inhalationstherapie mit Antibiotika. Sie kann bei akuter bakterieller Exazerbation einer chronischen Bronchitis mit Nachweis von Bronchiektasen erwogen werden [203] (5).

10.7 Verlauf der antimikrobiellen Therapie bei AECB Therapiedauer

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad C) eine Therapiedauer von 7 – 10 Tagen. Kürzere Behandlungszeiten werden für die neueren Substanzen Moxifloxacin, Levofloxacin, Telithromycin (5-tägige Therapie) und Azithromycin (3-tägige Therapie) empfohlen [193] (1b), [205] (1b), [206] (1b).

Evaluation des Therapieansprechens

Kriterien des Ansprechens sind unzureichend definiert. Theoretisch lassen sich symptombezogene und lungenfunktionelle Erfolgskriterien definieren. Die Übereinstimmung von beiden ist begrenzt. Über das Zeitfenster, innerhalb dessen ein Therapieansprechen zu erwarten ist, gibt es keine Daten. Analog zur Pneumonie wird ein solches Ansprechen in ca. 48 – 72 h zu erwarten sein.

Zeichen des klinischen (symptombezogenen) Ansprechens umfassen:

- Rückgang der Dyspnoe
- Rückgang der Sputummenge
- Aufklaren der Sputumfarbe
- Besserung der respiratorischen Azidose
- Besserung des Bewusstseinszustands
- Stabilisierung der komorbiden Dekompensation

Ein signifikanter Anteil von Patienten weist nur eine inkomplette Remission der Exazerbations-Symptome auf. Das therapeutische Vorgehen bei diesen Patienten ist nicht etabliert. In jedem Fall sollte eine protrahierte Gabe antimikrobieller Substanzen (über 10 Tage) vermieden werden, da die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzzunahme nach diesem Zeitraum ansteigt.

Therapieversagen

Ein Therapieversagen äußert sich in einer persistierenden Symptomatik trotz adäquater Therapie von mindestens 48 – 72 h Dauer. Zum Vorgehen im Rahmen eines Therapieversagens liegen keine Studien vor.

Entsprechend den klinischen Erfahrungen empfiehlt die Arbeitsgruppe die Erwägung folgender Maßnahmen (Empfehlungsgrad D):

- Wiederholte Bestimmung von Entzündungsparametern (Blutbild, CRP)
- Bronchoskopie zur Gewinnung respiratorischer Sekrete für die mikrobiologische Diagnostik (und zur Bronchialtoilette bei Sekretretention)
- Echokardiographie zum Ausschluss einer Linksherzdekompensation/pulmonalen Hypertonie

- Röntgen-Thorax zum Ausschluss einer Pneumonie (primär ambulant erworben bzw. nosokomial)
- Angio-Computer-Tomographie des Thorax zum Ausschluss von Lungenembolien [207] (4).

11 Risikostratifizierung der CAP

Die Entscheidung über den Ort der Behandlung ist eine der wichtigsten im Management der Pneumonie. Daher kommt der objektiven Schweregradbestimmung eine wichtige Rolle zu.

Tab. 12 Prognostische Indices [216]

CRB-65-Index [216] (2c)

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:

- Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg/systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Bewusstseinstörung
- Alter ≥ 65 Jahre

CURB-Index [216] (2c)

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:

- Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$
- diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg/systolischer Blutdruck < 90 mm Hg
- Bewusstseinstörung
- Harnstoff-N > 7 mmol/L

Beide Scores werden berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien.

11.1 Entscheidung zur stationären Einweisung

Zwei Instrumente sind gut geeignet für die Schweregradbestimmung: der CRB-65 bzw. CURB-Index (Tab. 12) [208] (3 B) sowie der „pneumonia severity index“ (PSI) (s. Anhang 20.4.) [209] (2c).

Der CRB-65-Index (die Akronyme stehen für **c**onfusion, **r**espiratory **r**ate, **b**lood pressure, Alter ≥ 65 Jahre) besteht aus vier klinischen Variablen (Verwirrtheit, Atemfrequenz, Blutdruck, Alter), während beim CURB-Index statt des Alters ein Laborwert („Urea-N“, Harnstoff-N im Serum) erfasst wird. Diese Variablen sind wiederholt als unabhängige Prädiktoren für einen letalen Ausgang der CAP hospitalisierter Patienten identifiziert worden (Tab. 12) [210] (2c), [211] (4). Sie reflektieren die akute respiratorische Insuffizienz sowie Symptome der schweren Sepsis bzw. des septischen Schocks. Patienten, die keine dieser Variablen aufweisen, haben ein minimales Letalitäts-Risiko (ca. 1%), während solche mit einer oder zwei bzw. drei oder vier ein Letalitätsrisiko von ca. 8% bzw. ca. 30% aufweisen.

Diese Variablen sind mehrfach als Teil von prädiktiven Scores für das individuelle Letalitätsrisiko validiert worden [212] (4), [213] (2c), [214] (4), [211] (4) [215]. Neuerdings konnte gezeigt werden, dass der CURB-Index auch gruppenspezifische Prädiktionen des Letalitätsrisikos erlaubt, die dem Pulmonary Severity Index-Score (PSI-Score) vergleichbar oder gar überlegen sind [216] (2c), [217] (4). Bislang sind allerdings noch nicht ausreichend große Patientenzahlen in die Validierung eingeschlossen worden. Außerdem wurde der CURB-Index primär zur Beurteilung des Letalitätsrisikos und nicht zur Entscheidung über eine Krankenhaus-

behandlung entwickelt und noch nicht in der ambulanten Praxis validiert.

Alternativ zum CRB-65-/CURB-Index ist der PSI-Score nach Fine und Mitarb. entwickelt und validiert worden. Nach diesem Index sind das zunehmende Lebensalter, bestimmte Begleiterkrankungen sowie bestimmte Vitalfunktionsstörungen die entscheidenden Schweregrad-Parameter (s. Anhang 20.4.) [209] (2c). Der PSI erlaubt eine sichere Klassifizierung in Patienten mit einem niedrigen Letalitätsrisiko (Risikoklassen I–III; bis maximal 3% Letalität), Patienten mit erhöhtem Risiko (Risikoklasse IV; ca. 8% Letalität) sowie Patienten mit hohem Risiko (Risikoklasse V; ca. 35% Letalität) [212] (4), [218] (4).

Beide Indices (CURB- und PSI-Score) ergeben zuverlässige Einschätzungen des Schweregrades, liefern jedoch keine deckungsgleichen Ergebnisse [217] (4).

Der CURB-Index weist allerdings Vorteile gegenüber dem PSI-Score auf:

- der Index basiert ausschließlich auf Variablen, die den akuten Schweregrad der Pneumonie reflektieren und berücksichtigt nicht das Alter oder die Komorbidität. Daher ist er weniger anfällig für eine Unterschätzung des Schweregrades bei jüngeren Patienten bzw. als Folge der Unkenntnis vorliegender Komorbiditäten.
- Der Index ist wesentlich einfacher zu erstellen.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) (Abb. 3) die Verwendung des CRB-65-Index für die Praxis und die Verwendung des CURB-Index in der Notaufnahme des Krankenhauses (s. Tab. 12). Bei einem CRB-65-Index > 0 bzw. einem CURB-Index > 0 sollte die Notwendigkeit einer stationären Einweisung erwogen werden.

Die Verwendung der Score-Systeme ersetzt allerdings nicht das klinische Urteil des Arztes, sondern sollte die eigene klinische Einschätzung objektivieren und validieren helfen. Ohne Zweifel müssen klinische (Komorbiditäten wie z. B. chronische Herzinsuffizienz) und nichtklinische (z. B. soziale) Gründe bei jeder Entscheidung über eine Hospitalisierung mitbedacht werden.

Im Falle einer Entscheidung für eine ambulante Behandlung (CRB-65 bzw. CURB = 0) sollte eine Nachuntersuchung nach längstens 48 h erfolgen, da eine klinische Verschlechterung häufig in diesem Zeitrahmen eintritt [219] (4). Im Zweifelsfall sollte der Patient in das Krankenhaus aufgenommen werden, da die medizinischen und ökonomischen Kosten einer kurzfristigen Hospitalisierung geringer ins Gewicht fallen als eine notfallmäßige sekundäre Hospitalisierung.

11.2 Entscheidung zur Aufnahme auf eine Intensivstation (ITS), Intermediärstation bzw. Station mit intensivierter Überwachung

Als gruppenspezifische Risikoscores sind weder der PSI- noch CURB-Index geeignet, um individuelle Patienten zu identifizieren, die auf eine ITS aufgenommen werden sollten. Die Entwicklung von entsprechenden Kriterien ist aus folgenden Gründen methodisch schwieriger:

- Als Referenzkriterium für die Aufnahme auf der ITS steht lediglich die jeweilige ärztliche Entscheidung zur Verfügung. Diese kann jedoch neben objektiven Kriterien des CAP-Schweregrades auch lokale oder regionale Besonderheiten der Versorgung schwerer Erkrankter reflektieren und daher nicht ohne weiteres allgemein zur Anwendung empfohlen werden.
- Die Existenz so genannter Überwachungsstationen oder Intermediärstationen („intermediate care“) verändert die Kriterien der Aufnahme auf eine ITS derart, dass als nahezu einziges Kriterium die Intubation und maschinelle Beatmung verbleibt.
- Die Praxis der „nichtinvasiven Beatmung“ erlaubt bei geschultem Personal sogar die Versorgung auf Normalstationen.

In den bisher durchgeführten Untersuchungen zur Identifikation von Kriterien für eine schwere CAP (sCAP) sind folgende Variablen beschrieben worden [47] (5) Tab. 13:

Tab. 13 Unabhängige Variable für einen letalen Ausgang bei hospitalisierten CAP-Patienten [47] (5)

respiratorisches Versagen

Atemfrequenz > 30/min
Oxygenierungsindex $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 250$ (< 200 bei COPD)
Notwendigkeit eines Atmungs-Supports

radiologische Kriterien

50% Zunahme des Infiltrates innerhalb 48 h nach Aufnahme
multilobäre oder bilaterale Infiltrate

Zeichen der schweren Sepsis oder des septischen Schocks mit hämodynamischer Instabilität oder Organversagen

RR syst. < 90 mm Hg oder RR diast. < 60 mm Hg
Katecholamingabe > 4 h
Harnproduktion < 20 ml/h (keine gleichzeitige Hypovolämie)
schwere Azidose (pH < 7,3)
schwere disseminierte intravasale Gerinnung
akutes Nierenversagen mit Nierenersatztherapie

Multiorganversagen

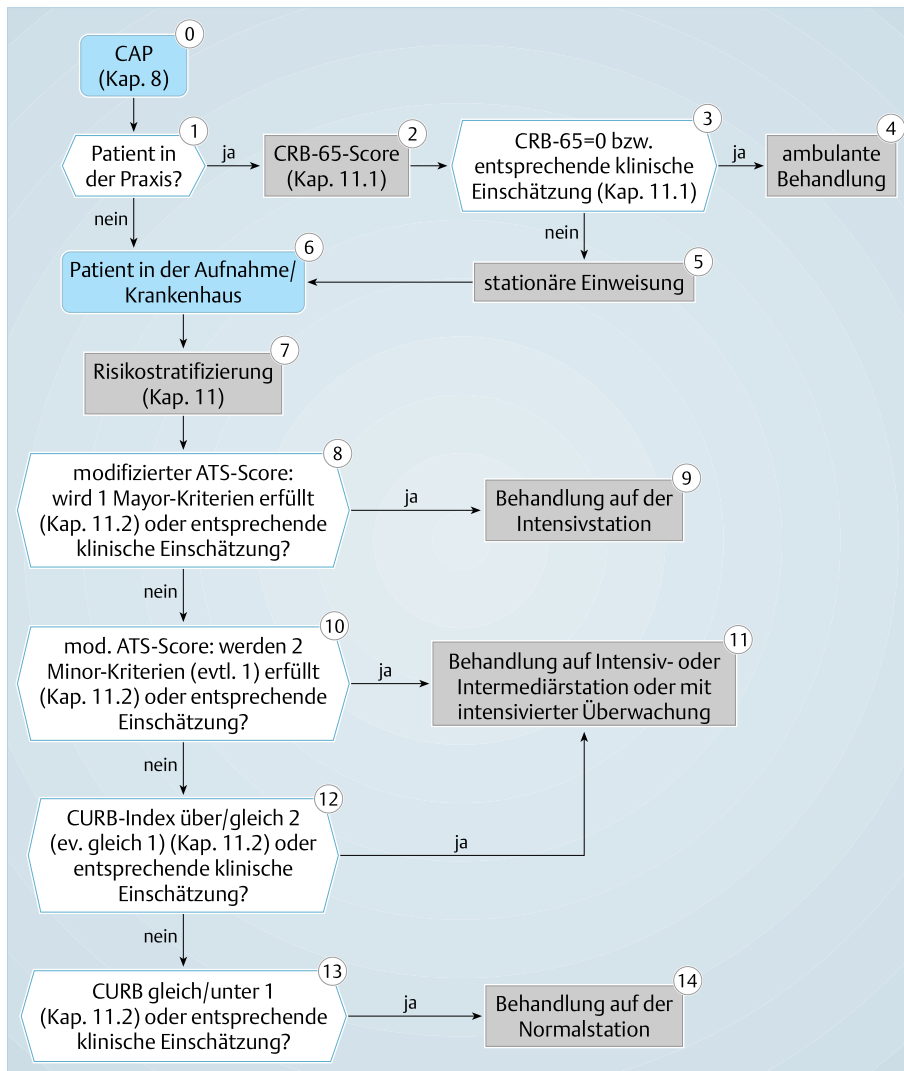
Diese Kriterien haben eine unzureichende Spezifität und sind daher nicht als Entscheidungskriterien für eine ITS-Aufnahme geeignet.

Ein Score, der aus diesen Variablen abgeleitet und auf einer pneumologisch geführten ITS entwickelt und validiert wurde, definiert eine sCAP (d. h. Pneumonie, die auf der ITS behandelt werden sollte) bei Vorliegen von mindestens zwei „Minor-Kriterien“ oder einem „Major-Kriterium“ (s. Tab. 14) [217] (4), [219] (4). Er wies mittlere positive (70–75%) und hohe negative (95%) Prädiktionswerte auf [219] (4).

Derselbe Score erreichte jedoch in einer anderen Untersuchung nur unbefriedigende positive Vorhersagewerte [220] (2b). Wahrscheinlich sind die Vorhersagewerte der Scores abhängig von der jeweiligen Struktur der ITS und daher nicht ohne weiteres auf alle ITS übertragbar. Obwohl dieser Score eine Hilfe bei der Entscheidung über die Aufnahme auf eine Intensivstation sein kann, bleibt die Berücksichtigung der Kriterien für eine sCAP bestimmend.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) (Abb. 3) zur Aufnahme auf eine Intensivstation den modifi-

Abb. 3 Algorithmus zur Risikoabschätzung und Logistik bei CAP-Patienten.



zierten ATS-Score (s. Tab. 14): mindestens 1 Major-Kriterium positiv; sowie zur intensivierten Überwachung (je nach Einrichtung ITS, Intermediärstation bzw. Normalstation mit entsprechender Überwachung): mindestens 2 Minor-Kriterien positiv. Diese Regel ist für die Aufnahme auf eine ITS evaluiert. Für eine intensivierte Überwachung kann aber auch schon ein Minorkriterium ausreichen. Ein weiteres Kriterium zur intensivierten Überwachung besteht bei einem CURB-Index ≥ 2 ; im Einzelfall kann bereits ein CURB-Index von 1 ausreichend für eine intensivierte Überwachung sein. Unabhängig von diesen Score-Systemen ist eine gründliche klinische Einschätzung des Schweregrades der CAP für die Entscheidung über eine intensivmedizinische Betreuung maßgeblich.

Über die initiale Bestimmung des Schweregrades hinaus werden kurzfristige Re-Evaluationen jedes hospitalisierten Patienten innerhalb der ersten 4–8 h empfohlen. Der frühzeitigen Erkennung und Behandlung einer schweren Sepsis als Vorstufe eines septischen Schocks kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu. Es wird daher empfohlen, jeden Patienten mit schwerer Sepsis zumindest auf einer Überwachungsstation oder auf einer ITS zu behandeln, auf der frühzeitige zielgerichtete Interventionen durchgeführt werden können [221] (1b).

Tab. 14 Modifizierte ATS-Kriterien für eine schwergradige Pneumonie (sCAP) [219] (4)

„Major“-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf (positiv wenn 1 von 2 Variablen vorhanden)

1. Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung
2. Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4 h (septischer Schock)

„Minor“-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme (positiv wenn 2 von 3 Variablen vorhanden)

1. schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 250$)
2. multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
3. systolischer Blutdruck < 90 mm Hg

12 Ambulantes Management der CAP

Definition

Patienten mit einer akuten tiefen Atemwegsinfektion mit oder ohne lokalem Auskultationsbefund mit Nachweis eines Infiltrates im Röntgenthoraxbild und einem Risikoscore von CRB-65 = 0 bzw. CURB = 0 (s. Tab. 12).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Für die Auswahl von Diagnostik und kalkulierter Therapie sollten die Patienten eingeteilt werden in:

- ambulante Patienten ohne Risikofaktoren: hierbei handelt es sich um Patienten
 - ohne schwere Begleiterkrankungen
 - ohne Antibiotikavorthapien oder Krankenhausaufenthalte und
 - in stabilem klinischen Zustand
- ambulante Patienten mit folgenden Risikofaktoren:
 - Krankenhausvorbehandlung
 - Antibiotikavorthapie
 - chronische internistische oder neurologische Begleiterkrankungen und/oder
 - höheres Alter (in der Literatur > 60 bis > 70 Jahre), besonders in Verbindung mit den vorgenannten Risikofaktoren und klinisch schwerem Krankheitsbild ohne dass eine akute hämodynamische oder respiratorische Beeinträchtigung die stationäre Aufnahme erforderlich macht,
 da diese Risikofaktoren Einfluss auf die Ätiologie und das diagnostische und therapeutische Vorgehen besitzen (s. Tab. 4).

12.1 CAP bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren

12.1.1 Erregerspektrum bei ambulanten CAP-Patienten ohne Risikofaktoren

Zur Ätiologie der CAP wird im Kapitel 3 Stellung genommen. Der häufigste Erreger der CAP in dieser Patientengruppe ist *S. pneumoniae*. Zur zweithäufigsten Erregergruppe gehören *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* und respiratorische Viren. Mykoplasmeninfektionen treten vorrangig bei jüngeren Erwachsenen auf, lokale Ausbrüche kommen vor [222] (4).

12.1.2 Diagnostik bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren

Da das Erregerspektrum in dieser Patientengruppe eng ist und die Letalität unter 2% liegt, ist eine minimale Diagnostik ausreichend.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) eine eingehende klinische Untersuchung mit Bestimmung des CRB-65-Index (s. Tab. 12) und eine Röntgenthorax-Aufnahme in zwei Ebenen (nach dem Algorithmus Abb. 1). Die Durchführung von Laboruntersuchungen zur Verlaufskontrolle der Entzündungsreaktion (Blutbild, CRP), zur Therapiesteuerung (z. B. Kreatinin, Harnstoff) und weitere Untersuchungen in Abhängigkeit von Grunderkrankung oder Begleitmedikation (z. B. Transaminasen) können indiziert sein (4 A). Eine mikrobiologische Diagnostik wird bei Patienten mit leichter CAP **nicht** empfohlen (A).

12.1.3 Therapie bei ambulanten CAP-Patienten ohne Risikofaktoren

Die kalkulierte Initialtherapie soll die in dieser Gruppe häufigen Erreger erfassen und bei oraler Applikation eine gute Bioverfügbarkeit aufweisen, ohne unnötig breit zu sein (s. Tab. 15).

Geeignet hierfür sind z. B. die neueren Makrolide Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin. Trotz einzelner Fallberichte und einer Fallkontrollstudie über Therapieversagen einer Makro-

lidtherapie kann diese Substanzgruppe bei Patienten mit unkomplizierter CAP zur Zeit empfohlen werden (s. Kap. 5) [71] (3 B). Die Erfolgsraten klinischer Studien bei Patienten mit unkomplizierten, ambulant therapierbaren Pneumonien liegen mit einer Makrolid-Monotherapie unverändert um 90%, ohne dass Unterschiede gegenüber Vergleichssubstanzen (u. a. Fluorchinolone, Ketolide) gefunden wurden [223] (1b). Bei einem weiteren Anstieg der Resistenzraten gegenüber Makroliden sind ausreichende Ansprechraten möglicherweise nicht mehr gewährleistet. Zu therapeutischen Alternativen in einer solchen Situation gehören auch Ketolide, wie Telithromycin, die eine ausreichende Aktivität gegenüber makrolidresistenten Pneumokokken aufweisen [224] (1b), [225] (4).

Tab. 15 Therapieempfehlung für ambulante Patienten mit unkomplizierter CAP ohne Risikofaktoren

Substanzen*	Dosierung (pro Tag)*	Therapiedauer
Mittel der Wahl		
Aminopenicillin		
– Amoxicillin	≥ 70 kg: 3 × 1 g oral < 70 kg: 3 × 0,75 g oral	7 – 10 Tage
Alternativen		
Makrolid		
– Azithromycin	1 × 500 mg oral	3 Tage
– Clarithromycin	2 × 500 mg oral 3 Tage, anschl. 2 × 250 mg	7 – 10 Tage
– Roxithromycin	1 × 300 mg oral	7 – 10 Tage
oder		
Tetracyclin		
– Doxycyclin	1 × 200 mg oral initial, ≥ 70 kg: 1 × 200 mg < 70 kg: 1 × 100 mg	7 – 10 Tage

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

In kontrollierten Therapiestudien war eine Monotherapie mit hochdosiertem Amoxicillin mit oder ohne Betalaktamaseinhibitor gut wirksam [226] (1b), [227] (1b). Die hierbei in Kauf zu nehmende Wirkungslücke gegenüber *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* und *L. pneumophila* scheint bei unkomplizierter CAP die Effektivität dieser Therapie nicht zu beeinträchtigen. Eine hochgradige Penicillinresistenz von *S. pneumoniae* ist weiterhin so selten, dass bei ausreichender Dosierung nicht mit resistenzbedingtem Therapieversagen bei Pneumokokkeninfektionen zu rechnen ist (s. Kap. 5).

Eine Alternative ist Doxycyclin. Die Resistenzraten sind derzeit bei Pneumokokken nicht höher als die gegenüber Makroliden. In einer randomisierten Studie fand sich mit Doxycyclin bei hospitalisierten Patienten mit CAP eine vergleichbare Ansprechraten wie mit einer konventionellen Antibiotikatherapie [228] (2b). Aktuelle klinische Studien aus Deutschland fehlen.

Bei Unverträglichkeit gegenüber den genannten Substanzklassen können die Oralcephalosporine Cefuroxim-Axetil oder Cefpodoxim-Proxetil eingesetzt werden.

Für die Überlegenheit einer Kombinationstherapie von Betalaktam-Antibiotika mit Makroliden gibt es bei dieser Patientengruppe keine ausreichende Evidenz aus kontrollierten Studien.

Die Therapie mit den Fluorchinolonen Levofloxacin oder Moxifloxacin ist eine weitere Alternative, erfasst aber ein unnötig breites Spektrum und wird, um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden, in dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Der Einsatz von Ciprofloxacin ist wegen der bekannten unzureichenden Aktivität gegenüber *S. pneumoniae*, der Dokumentation von Therapieversagen und der Entwicklung von Resistenzen gegenüber modernen Fluorchinolonen in der Therapie der CAP grundsätzlich nicht indiziert [229] (5).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) als Therapie der Wahl für die unkomplizierte CAP im ambulanten Bereich bei Patienten ohne Risikofaktoren die Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillinpräparat. Alternativ kann ein neueres Makrolid (Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) oder Doxycyclin verabreicht werden (s. Tab. 15). In Regionen mit bekannter hoher Makrolidresistenz der Pneumokokken kann auch Telithromycin verabreicht werden. Fluorchinolone werden bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Die Arbeitsgruppe geht auch von der Überlegung aus, dass ein übermäßiger oder einseitiger Einsatz einzelner Substanzgruppen wie Makrolide, Doxycyclin oder Fluorchinolone zu einer weiteren Resistenzentwicklung beiträgt.

12.1.4 Verlauf bei ambulanten CAP-Patienten ohne Risikofaktoren

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Eine ausreichende häusliche Versorgung und Überwachung jedes Patienten mit ambulant behandelter CAP ist erforderlich. Eine klinische Überprüfung des Therapieerfolges nach 48–72 h ist notwendig. Falls zu diesem Zeitpunkt kein Fiebertückgang und klinische Besserung vorliegen, müssen Diagnose und eingeleitete Therapie überprüft sowie die stationäre Einweisung erwogen werden [230] (4).

Für einen Nutzen radiologischer Verlaufskontrollen gibt es keine gute Evidenz, bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Tumorerkrankung kann eine radiologische Abschlussuntersuchung in der Regel nach 4–6 Wochen sinnvoll sein.

Therapieversagen

Therapieversagen ist in dieser Patientengruppe mit 3–6% selten. Es liegen keine ausreichenden Daten über die Ursachen bei ambulanten Patienten vor. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen finden sich im Kapitel 15.

12.2 CAP bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren

12.2.1 Erregerspektrum bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren

Bei Patienten mit Risikofaktoren ist das ätiologische Spektrum vielfältiger und umfasst *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* und *Enterobacteriaceae* sowie auch im ambulanten Bereich *P. aeruginosa*. Die Assoziation der Risikofaktoren mit bestimmten

Erregern sind in den Tab. 4 und 5 aufgeführt. Bei Aspirationspneumonien sind vermutlich Anaerobier bzw. Mischinfektionen ätiologisch von Bedeutung. Anaerobier werden wahrscheinlicher, wenn ein protrahierter Verlauf vorliegt oder einschmelzende Infiltrate in abhängigen Lungensegmenten nachgewiesen werden.

12.2.2 Diagnostik bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Die Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ist immer anzustreben. Eine umfangreichere Labordiagnostik als bei unkomplizierter CAP kann in Abhängigkeit von den Grunderkrankungen der Patienten notwendig sein. Eine mikrobiologische Diagnostik ist auch in dieser Gruppe nicht generell indiziert. Bei Zustand nach Vortherapien mit Antibiotika, struktureller Lungenerkrankung oder rezidivierenden Pneumonien sollte wegen des höheren Risikos resistenter Erreger eine mikrobiologische Diagnostik (Gramfärbung und Bakterienkultur mit Resistenztestung) aus Sputum oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) in Erwägung gezogen werden, auch wenn die Effektivität dieses Vorgehens nicht durch Daten aus prospektiven Studien belegt ist.

Die Abnahme von Blutkulturen wird in dieser Risikogruppe aufgrund geringer therapeutischer Konsequenzen (<2%) **nicht** empfohlen [231] (1b).

12.2.3 Therapie bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren

Wegen des erweiterten Erregerspektrums wird für die kalkulierte Therapie in dieser Gruppe primär die Gabe eines auch gegenüber *Enterobacteriaceae* wirksamen Betalaktamantibiotikums empfohlen (s. Tab. 16). Eine Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Kombination ist auch gegenüber *S. aureus*, den meisten betalaktamasebildenden *Enterobacteriaceae* sowie Anaerobiern wirksam [232] (1b), [233] (2b).

Zu den alternativ einsetzbaren Cephalosporinen gehören Cefuroxim-Axetil und Cefpodoxim-Proxetil [234] (1b), [235] (2b), wobei für Cefpodoxim-Proxetil weniger Daten vorhanden sind.

Wenn *Legionella* spp., *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae* ebenfalls erfasst werden sollen, kann zusätzlich ein Makrolidantibiotikum gegeben werden. Für die Notwendigkeit einer generellen Kombinationstherapie liegen allerdings für den ambulanten Bereich keine ausreichenden Daten vor.

Eine weitere Alternative stellt die Monotherapie mit einem pneumokokkenwirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin, Moxifloxacin) dar. Diese Substanzen sind gegenüber allen relevanten Erregern wirksam und haben sich in randomisierten Studien als mindestens so effektiv wie die teils in Kombination eingesetzten Vergleichssubstanzen erwiesen [234] (1b), [236] (1b), [237] (1b). Darüber hinaus besteht der Vorteil einer einmal täglichen Einnahme und einer hohen Bioverfügbarkeit. Gegen einen zu breiten Einsatz spricht allerdings das Risiko der Resistenzentwicklung [238] (5).

Bei der differenzialtherapeutischen Entscheidung sollten die im Alter und bei Komorbidität gehäuft auftretenden unerwünschten Effekte der Antibiostatika berücksichtigt werden. Für Patienten, die trotz Indikation zur Krankenhausaufnahme ambulant behandelt werden, gelten die Therapieempfehlungen für hospitalisierte CAP.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) als Therapie der Wahl für CAP im ambulanten Bereich bei Patienten mit Risikofaktoren die Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Präparat (s. Tab. 16). Alternativ können die Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin oder die Oralcephalosporine Cefuroxim-Axetil und Cefpodoxim-Proxetil eingesetzt werden. Bei Verdacht auf eine Infektion durch Mykoplasmen, Chlamydien oder Legionellen kann auch eine Kombinationstherapie in Form einer Betalaktam-Makrolid-Kombination durchgeführt werden.

Tab. 16 Therapieempfehlung für ambulante Patienten mit CAP mit Risikofaktoren

Substanzen*	Dosierung (pro Tag)*	Therapiedauer
Mittel der Wahl		
Betalaktam		
– Amoxicillin/Clavulansäure	≥ 70 kg: 3 × 1 g oral < 70 kg: 2 × 1 g oral	7 – 10 Tage
– Sultamicillin	2 × 0,75 g oral	7 – 10 Tage
Alternativen		
– Levofloxacin	1 × 500 mg oral**	7 – 10 Tage**
– Moxifloxacin	1 × 400 mg oral	7 – 10 Tage
– Cefpodoxim-Proxetil	2 × 0,2 g oral	7 – 10 Tage
– Cefuroxim-Axetil	2 × 0,5 g oral	7 – 10 Tage

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

** erste Daten zur abweichenden Dosierung mit 1 × 750 mg über eine Therapiedauer von 5 Tagen existieren [142] (1b)

12.2.4 Verlauf bei ambulanten CAP-Patienten mit Risikofaktoren

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B): Eine gute häusliche Versorgung und engmaschige Überwachung ist bei Patienten mit CAP in höherem Alter oder mit Komorbiditäten zwingend erforderlich. Die Gewährleistung einer ausreichenden Oxygenierung, einer stabilen Kreislaufsituation und einer sicheren Medikamenteneinnahme und Resorption sind Voraussetzungen für eine ambulante Therapie. Im Zweifelsfall sollte eine kurzfristige Hospitalisierung erwogen werden. Eine klinische Überprüfung des Therapieerfolges nach 48 h ist erforderlich. Falls zu diesem Zeitpunkt kein Fiebertückgang und keine klinische Besserung festzustellen sind, müssen Diagnose und eingeleitete Therapie überprüft sowie die stationäre Einweisung erwogen werden.

Für einen Nutzen radiologischer Verlaufskontrollen gibt es keine gute Evidenz, bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Tumorer-

krankung kann eine radiologische Abschlussuntersuchung in der Regel nach 4–6 Wochen sinnvoll sein.

Therapieversagen

In Abhängigkeit vom Schweregrad ist bei Therapieversagen eine Hospitalisierung bzw. eine Überweisung an apparativ entsprechend ausgestattete Spezialisten zu empfehlen (4 B). Die Differenzialdiagnose, das diagnostische Vorgehen und die kalkulierte Behandlung werden im Kapitel 15 besprochen.

13 Management bei hospitalisierten CAP-Patienten

Definition

Patienten mit einer akuten tiefen Atemwegsinfektion mit oder ohne lokalisiertem Auskultationsbefund mit Nachweis eines Infiltrates im Röntgenthoraxbild und einem Risikoscore von CRB-65 > 0 bzw. CURB > 0 (s. Tab. 12) sollten in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Patienten mit mindestens einem Major-Kriterium nach dem modifizierten ATS-Score (s. Tab. 14) sollten auf einer Intensivstation behandelt werden (s. Kap. 14). Die Notwendigkeit zur intensivierten Überwachung (je nach Einrichtung ITS, Intermediärstation bzw. Normalstation mit entsprechender Überwachung) besteht bei 2 positiven Minor-Kriterien (s. Tab. 14) oder einem CURB-Index ≥ 2 (s. Tab. 12). Für eine intensivierete Überwachung kann aber im Einzelfall auch schon ein Minor-kriterium bzw. ein CURB-Index von 1 ausreichend sein. Notwendig ist eine gründliche klinische Einschätzung des Schweregrads der CAP für die Entscheidung über eine intensivmedizinische Betreuung.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B): Hospitalisierte CAP-Patienten werden in zwei Risikogruppen eingeordnet, die wesentlich die Therapieentscheidung bestimmen:

- Patienten mit hospitalisierter CAP ohne Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa*
 - Patienten mit hospitalisierter CAP mit Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa*
- CAP durch *P. aeruginosa* kommt nahezu ausschließlich bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren vor (s. Tab. 5).

13.1 Erregerspektrum bei hospitalisierten CAP-Patienten

Das Erregerspektrum der nicht schweren hospitalisierten CAP unterscheidet sich nicht wesentlich von dem nicht-hospitalisierter Patienten. Die häufigsten Erreger sind *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae* und respiratorische Viren [239] (4), [240] (4). Die Häufigkeit von *L. pneumophila* ist regional unterschiedlich und beträgt bis zu 6% [34] (4), [22] (2c), [19] (4). *Enterobacteriaceae* werden etwas häufiger nachgewiesen als bei Patienten, bei denen die CAP ambulant behandelt werden kann. Dies kann zum Teil durch die unterschiedlichen Patientencharakteristika (vermehrt ältere Patienten mit Begleiterkrankungen) erklärt werden [241] (2c). Polymikrobielle Infektionen scheinen etwas häufiger im Vergleich zu nicht hospitalisierten Patienten zu sein [242] (4), [243] (4). Genauere Angaben zum Erregerspektrum finden sich im Kapitel 3.

13.2 Diagnostik bei hospitalisierten CAP-Patienten

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B)

(Abb. 4): Die Diagnostik bei hospitalisierten CAP-Patienten umfasst neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung mit Allgemeinzustand, Bewusstseinslage, Blutdruck, Puls, Atemfrequenz folgende Punkte:

- Anamnestische Angaben im Hinblick auf ein spezielles Erregerspektrum (s. Tab. 4 und 5)
- Bildgebung (Röntgenthorax in 2 Ebenen): Die konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in posteroanteriorer und lateraler Position ist zum Nachweis von pulmonalen Infiltraten, zur Einschätzung des Schweregrades, zur differenzialdiagnostischen Abklärung, zum Ausschluss von Komplikationen (wie Abszedierung) und zum Nachweis von Begleiterkrankungen bei stationärer Aufnahme obligat [47] (5). Das Vorliegen eines Pleuraergusses ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen [209] (2c). Die klinische Relevanz eines Computertomogramms der Lungen bei CAP ist unklar, es ist in der Routinediagnostik nicht notwendig [244] (4), [41] (2c), [17] (2a).
- Laborchemische und Blutbilduntersuchungen
 - Leukozytenzahl und Differenzialblutbild (A): Die Bestimmung von Entzündungsmarkern ist zur differenzialdiagnostischen Abklärung von anderen nichtinfektiösen pulmonalen Infiltraten und zur prognostischen Einschätzung des Krankheitsbildes sinnvoll. Ältere Patienten (> 64 Jahre) mit Zeichen einer systemischen Inflammation (Fieber, Leukozytenanzahl) bei CAP zeigen eine signifikant bessere Prognose als ohne entsprechende inflammatorische Antwort [245] (2b).
 - C-reaktives Protein im Serum (C): C-reaktives Protein ist ein guter Marker für tiefe Atemwegsinfektionen, ermöglicht allerdings keine Differenzierung zwischen viralen und bakteriellen Erregern [246] (3c). Persistierend erhöhte CRP-Werte unter einer Antibiotika-Therapie können für ein Therapieversagen oder für eine sekundäre infektiöse Komplikation sprechen [247] (2b).
 - Laborchemie: Elektrolyte, Serumkreatinin, Serumharnstoff [216] (2c), Blutzucker, Transaminasen, γ -GT (B)
 - Arterielle oder kapilläre Blutgase oder Sauerstoffsättigung (A): Die Bestimmung der Oxygenierung innerhalb der ersten 8 Stunden nach stationärer Aufnahme ist ein Marker für eine verbesserte Prozessqualität in der Versorgung von Patienten mit ambulant-erworbener Pneumonie [248] (2c).
- Mikrobiologische Untersuchungen: Die klinische Bedeutung mikrobiologischer Untersuchungen hinsichtlich der Therapieentscheidung bzw. Prognose bei hospitalisierten CAP-Patienten auf einer Normalstation ist ungesichert [47] (5), [249] (4), [250] (4), [86] (4), [251] (5). Es wird folgendes Diagnostikprogramm empfohlen:
 - Die Entnahme von zwei Blutkulturen (zwei mal zwei Flaschen) von unterschiedlichen Lokalisationen im Abstand von wenigen Minuten, möglichst vor Einleitung der antimikrobiellen Therapie (B) zur sichereren Therapieführung, verbesserten prognostischen Ein-

schätzung der Erkrankung, zur Schweregradabschätzung sowie zum Erreger- und Resistenznachweis (5).

- Diagnostische Pleurapunktion (B): Eine diagnostische Pleurapunktion bei Vorliegen eines Pleuraergusses (> 10 mm in Seitenlage) ist aus differenzialdiagnostischen Gründen obligat (Ausschluss eines Pleuraempyems) [47] (5). Die Untersuchung sollte die Bestimmung des pH-Wertes, des Eiweißgehaltes, eine Gramfärbung und eine Bakterienkultur beinhalten [252] (5).
- *L. pneumophila*-Antigentest (Serogruppe 1) aus Urin (B): Ein Legionella-Antigentest wird bei allen Patienten dieser Risikogruppe mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Legionelleninfektion (Reiseanamnese, Immunsuppression, Exposition gegenüber Wasser von Aufbereitungsanlagen) empfohlen. Der Test weist eine Sensitivität von > 90% auf und führt zu einer signifikant rascheren Diagnosestellung einer Infektion durch *L. pneumophila*, Serogruppe 1 als die Kultur [101] (4). Ein verzögerter Therapiebeginn einer Legionellenpneumonie ist mit einer erhöhten Letalität verbunden [253] (2c).
- Eine mikrobiologische Sputumuntersuchung wird nur empfohlen bei nicht antibakteriell vorbehandeltem Patienten mit purulentem Sputum und Gewährleistung der notwendigen logistischen Voraussetzungen (Transport und Verarbeitung innerhalb von 2 bis 4 Stunden, s. Kap. 6).

Folgende Untersuchungsverfahren werden nicht allgemein empfohlen (B):

- Bronchoskopie (D)
- Serologischer Nachweis von Antikörpern gegen *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, respiratorische Viren
- Antigentest im Urin auf *S. pneumoniae*
- DNA-Amplifikationsverfahren
- Procalcitonin im Serum: Die Datenlage ist zu limitiert, um die Bestimmung dieses Entzündungsmarkers als generelle Empfehlung rechtfertigen zu können, wenngleich in einer prospektiven Studie eine mittels Procalcitonin-III-Test gesteuerte Antibiotikatherapie bei Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen den Antibiotika-Verbrauch bei gleichem Outcome signifikant senken konnte [184] (2b).

13.3 Therapie bei hospitalisierten CAP-Patienten

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B): Eine antimikrobielle Therapie sollte so früh wie möglich eingeleitet werden. Eine Verzögerung der Therapieeinleitung über 8 Stunden und länger nach stationärer Aufnahme geht mit einer erhöhten Letalität einher [254] (2c), [248] (2c). Diagnostische Maßnahmen dürfen den Therapiebeginn nicht verzögern.

Antibiotika mit breitem antimikrobiellen Spektrum sollten für die kalkulierte Initialtherapie Wirkstoffen mit engerem Spektrum vorgezogen werden (A). Hierzu eignen sich in erster Linie Kombinationen aus Betalaktamantibiotika mit Makroliden. Als Alternative können die pneumokokkenwirksamen Fluorchinolone Levofloxacin oder Moxifloxacin eingesetzt werden.

Mono- versus Kombinationstherapie

Die überwiegende Anzahl der Studien zur Behandlung von hospitalisierten Patienten mit ambulant-erworbener Pneumonie sind als Zulassungsstudien bzw. Phase-3- und -4-Studien durchgeführt worden. Studien zur Monotherapie mit Betalaktamantibiotika erfolgten meist mit den Cephalosporinen Cefuroxim bzw. Ceftriaxon und ergaben bei primärem Studienziel der Nicht-Inferiorität der Prüfsubstanzen im Vergleich zu den jeweiligen Standardbehandlungen vergleichbare klinische und mikrobiologische Ansprechraten.

Mehrere retrospektive Studien zeigen eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie bestehend aus einem Betalaktam/Betalaktamaseinhibitor plus einem Makrolid im Vergleich zu einer Monotherapie mit Betalaktamantibiotika (mit oder ohne Betalaktamaseinhibitor) [255] (2c), [256] (4). Der Vorteil bezieht sich auf alle Altersgruppen sowie auch auf Patienten mit bakteriämisch verlaufender Pneumokokkenpneumonie [257] (2c), [258] (4), [259] (2c). Eine erst kürzlich veröffentlichte prospektive multizentrische Beobachtungsstudie fand allerdings bei Patienten mit einer Pneumokokkenbakteriämie, die nicht intensivpflichtig waren, keinen signifikanten Überlebensvorteil einer Mono- versus Kombinationstherapie [260] (2c).

Vergleichende Untersuchungen zwischen einer Monotherapie mit pneumokokkenwirksamen Fluorchinolonen wie Levofloxacin und Moxifloxacin fanden keinen Unterschied in der klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit sowie Verträglichkeit zu einer Kombinationstherapie bestehend aus einem nicht pseudomonasaktiven Betalaktamantibiotikum und einem Makrolid [261] (1b), [262] (1b), [263] (1b), [264] (1b). In einzelnen Studien konnte sogar ein verbessertes klinisches und bakteriologisches Ansprechen beobachtet werden; ein Unterschied in der Letalität ließ sich nicht zeigen [261] (1b), [234] (1b).

Eine prospektive, randomisierte Untersuchung mit Azithromycin fand keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe (Cefuroxim i.v./Cefuroxim-Axetil p.o.) in der klinischen und bakteriologischen Wirksamkeit bei hospitalisierten CAP-Patienten auf einer Normalstation [264] (1b). Eine retrospektive Analyse wies für Patienten mit Azithromycin i.v./oral einen kürzeren stationären Aufenthalt im Vergleich zu Antibiotika-Regimen, die den Empfehlungen der American Thoracic Society 2001 entsprachen, nach [265] (4).

Die Studien zeigen, dass eine Monotherapie mit den Fluorchinolonen Levofloxacin und Moxifloxacin sowie mit Azithromycin in der Initialtherapie der CAP bei hospitalisierten Patienten auf Normalstation effektiv und sicher ist. Die zunehmende Makrolidresistenz von *S. pneumoniae* in Deutschland ist allerdings ein wichtiges Argument gegen eine Monotherapie mit Makroliden bei hospitalisierten Patienten, auch wenn die klinischen Erfolgsraten in der gleichen Größenordnung liegen wie mit den Vergleichssubstanzen (Betalaktamantibiotika). Die weitere Entwicklung der Resistenz und deren klinische Relevanz sollten daher sorgfältig beobachtet werden (s. Kap. 5).

Zur kalkulierten Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit CAP ohne Risikofaktoren für eine Infektion durch *P. aeruginosa* (s. Tab. 5) geeignete Betalaktamantibiotika sind:

- Aminopenicillin-Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen wie Ampicillin-Sulbactam und Amoxicillin-Clavulansäure [266] (1b), [227] (1b),
- Cephalosporine wie Ceftriaxon, Cefotaxim und Cefuroxim [267] (1b), [268] (2b), [269] (1b) sowie
- das Carbapenem Ertapenem [270] (1b). In einer erst kürzlich veröffentlichten Vergleichsstudie zwischen Ertapenem und Ceftriaxon fand sich kein Unterschied im klinischen Ansprechen in verschiedenen Risikostrata der CAP nach dem PSI-Score [134] (1b).

Geeignete Makrolide (als Kombinationspartner)/Azalide/Ketolide sind

- Azithromycin [271] (1b). In einer prospektiven, vergleichenden, nicht randomisierten Studie war die Kombination aus Ceftriaxon plus Azithromycin signifikant günstiger als Ceftriaxon plus Clarithromycin hinsichtlich Letalität und Dauer des stationären Aufenthaltes [272] (2b).
- Clarithromycin [273] (2b). In einer doppelblinden, randomisierten Studie war oral verabreichtes Clarithromycin gleich effektiv wie Erythromycin, die Verträglichkeit war günstiger.
- Roxithromycin [274] (1b). Die meisten Studien mit Roxithromycin wurden bei nichthospitalisierten Patienten mit CAP durchgeführt und zeigten vergleichbare Ergebnisse zu den Vergleichssubstanzen. In einer Studie an überwiegend hospitalisierten Patienten mit CAP war die Substanz signifikant weniger wirksam als ein orales Fluorchinolon [275] (1b).
- Erythromycin [273] (2b), [264] (1b). Die Verträglichkeit von Erythromycin (oral) war im Vergleich zu Clarithromycin oder Azithromycin ungünstiger.
- Telithromycin [224] (1b), [225] (4).

Zur Monotherapie geeignete Fluorchinolone sind

- Moxifloxacin [261] (1b).
- Levofloxacin [225] (4), [234] (1b). Auf eine ausreichende Dosierung von Levofloxacin muss geachtet werden, da Therapieversagen mit einer Dosierung von 1 × 500 mg pro Tag bei Pneumokokkenpneumonien beschrieben wurden [75] (4), [77] (4).

Eine Alternative als Kombinationspartner mit Betalaktamantibiotika ist Doxycyclin wegen der ausgeprägten Wirkung gegen *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae*. In einer randomisierten Studie fand sich mit Doxycyclin bei hospitalisierten Patienten mit CAP eine vergleichbare Ansprechraten wie mit einer konventionellen Antibiotikatherapie [228] (1b). Aktuelle Daten aus Deutschland fehlen.

Cotrimoxazol kann aufgrund der Resistenzsituation von *S. pneumoniae* in Deutschland nicht als initiale, kalkulierte Therapie empfohlen werden.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) bei hospitalisierten CAP-Patienten ohne Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* trotz des geringen Evidenzniveaus eine Kombinationstherapie bestehend aus einem nicht pseudomonasaktiven Betalaktamantibiotikum plus einem Makrolid. Eine Monotherapie mit einem Betalaktamantibiotikum ist ebenfalls möglich. Eine Alternative stellt eine Therapie mit den Fluorchinolonen Levofloxacin oder Moxifloxacin dar (s. Tab. 17) [276] (2a).

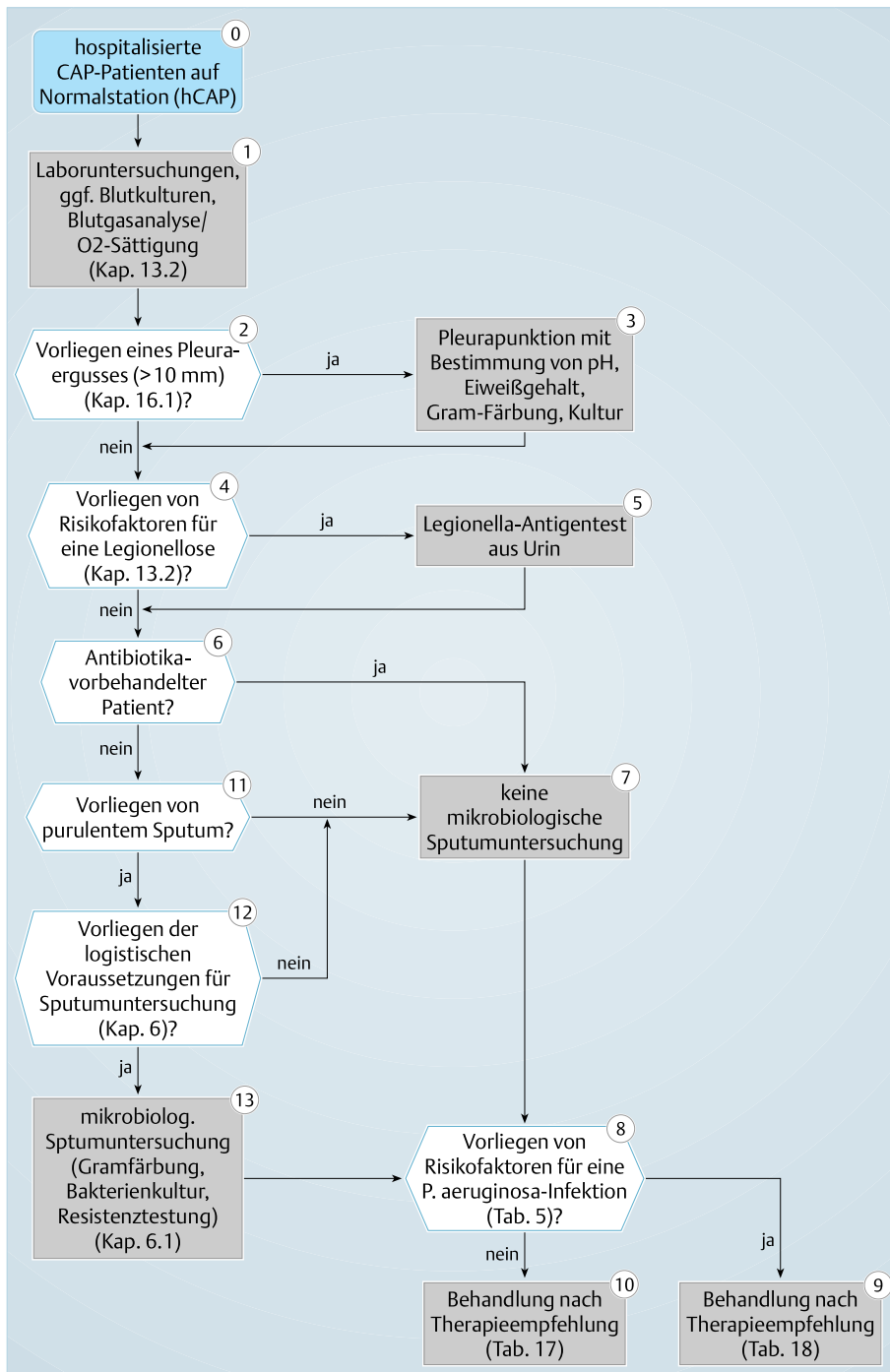


Abb. 4 Algorithmus zur Diagnostik und kalkulierten Therapie bei hospitalisierten CAP-Patienten auf Normalstation (hCAP).

Eine wichtige Modifikation dieser Empfehlung ergibt sich aus dem Vorliegen von Risikofaktoren für eine durch *P. aeruginosa* hervorgerufene CAP (s. Tab. 5).

gegen grampositive Kokken (z.B. Clindamycin) verabreicht werden.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) (Abb. 4) bei hospitalisierten CAP-Patienten mit Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* eine Kombinationstherapie aus einem pseudomonasaktiven Betalaktamantibiotikum in Kombination mit einem Makrolid oder eine Therapie mit einem pseudomonasaktiven Fluorchinolon (s. Tab. 18). Eine Monotherapie mit einem pseudomonasaktiven Betalaktamantibiotikum ist ebenfalls möglich. Bei Gabe von Ciprofloxacin muss zusätzlich ein Antibiotikum mit Wirksamkeit

Orale versus parenterale Therapie

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) (Abb. 4): In den ersten Tagen sollte die Verabreichung der Antibiotika parenteral erfolgen. Eine Ausnahme besteht – je nach klinischer Konstellation – für Fluorchinolone aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit [277] (1b). Eine weitere Ausnahme ist die orale Gabe von Makroliden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit gleichzeitiger parenteraler Verabreichung der Betalaktamantibiotika [272] (2b).

Tab. 17 Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten CAP-Patienten **ohne** Risiko einer Infektion durch *P. aeruginosa*

Substanzen für die Initialtherapie*	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)*	Gesamttherapiedauer
Betalaktam		
– Amoxicillin/Clavulansäure	3 × 2,2 g i. v.	7 – 10 Tage
– Ampicillin/Sulbactam	3 × 3,0 g i. v.	7 – 10 Tage
– Cefuroxim	3 × 1,5 g i. v.	7 – 10 Tage
– Ceftriaxon	1 × 2,0 g i. v.	7 – 10 Tage
– Cefotaxim	3 × 2,0 g i. v.	7 – 10 Tage
plus/minus Makrolid**		7 – 10 Tage
oder		
Fluorchinolone***		
– Levofloxacin	1 × 500 mg i. v. ****	7 – 10 Tage****
– Moxifloxacin	1 × 400 mg i. v.	7 – 10 Tage

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

** je nach klinischer Entscheidung initial parenteral oder oral; die parenterale Verabreichung wird bevorzugt (5 B). Für die orale Therapie sollten die modernen Makrolide (Clarithromycin, Roxithromycin oder Azithromycin) den älteren Makroliden vorgezogen werden. Dosierung der Makrolide s. Tab. 8 bzw. 15

*** eine initiale orale Behandlung ist einer parenteralen Verabreichung gleichwertig, die initiale parenterale Gabe wird bevorzugt (5 B).

**** Daten zur abweichenden Dosierung mit 1 × 750 mg über eine Therapiedauer von 5 Tagen existieren [142] (1b)

Bei Patienten, die primär aus sozialer Indikation zur Behandlung der CAP stationär aufgenommen wurden, kann entsprechend den Empfehlungen für ambulante Patienten eine orale Therapie durchgeführt werden.

Orale Sequenztherapie

Ein Umsetzen auf eine orale Sequenztherapie kann rasch (z. B. nach 2 bis 3 Tagen) erfolgen. Vorteile sind kürzere Liegezeiten und niedrigere Gesamttherapiekosten bei gleicher klinischer Wirksamkeit [278] (1b), [279] (4), [271] (1b), [280] (1b), [281] (4), [282] (1a) [283] (1b), [269] (1b), [264] (1b). Im Rahmen einer Sequenztherapie mit Betalaktamantibiotika ist die Therapiefortsetzung mit oralen Präparaten in der Regel mit einer Dosisreduktion verbunden, daher ist eine korrekte Indikationsstellung erforderlich.

Indikationen für eine Sequenztherapie sind:

- Herzfrequenz ≤ 100 /min
- Atemfrequenz ≤ 24 /min
- Systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg
- Körpertemperatur $\leq 37,8$ °C
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme
- normaler Bewusstseinszustand
- keine Hypoxämie ($PO_2 \geq 60$ mm Hg bzw. $SO_2 \geq 90\%$)
- sichere orale Medikamenteneinnahme

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) eine frühe Therapieumstellung auf eine orale Therapie bei einer parenteralen Initialtherapie, wenn die entsprechenden Voraussetzungen (s. Text) erfüllt sind.

Tab. 18 Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten CAP-Patienten **mit** Risiko einer Infektion durch *P. aeruginosa*

Substanzen für die Initialtherapie*	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)*	Gesamttherapiedauer***
Pseudomonasaktives Beta-laktam		
– Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i. v.	7 – 14 Tage
– Cefepim	3 × 2,0 g i. v.	7 – 14 Tage
– Imipenem	3 × 1,0 g i. v.	7 – 14 Tage
– Meropenem	3 × 1,0 g i. v.	7 – 14 Tage
plus/minus Makrolid**		7 – 10 Tage
oder		
Fluorchinolone		
– Levofloxacin	2 × 500 mg i. v.	7 – 10 Tage
– Ciprofloxacin plus Pneu-mokokken- und <i>S. aureus</i> -wirksames Antibiotikum	3 × 400 mg i. v.	

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

** die initiale parenterale Verabreichung wird bevorzugt (B). Dosierung der Makrolide s. Tab. 8 bzw. 15

*** minimal 8 Tage, ggf. maximal 15 Tage, falls eine gesicherte Infektion durch *P. aeruginosa* vorliegt

Therapiedauer

Die meisten Studien wurden mit einer Gesamttherapiedauer von 7 bis 10 Tagen durchgeführt. Kleinere Studien fanden bei hospitalisierten Patienten mit milder CAP ähnliche günstige Erfolgsraten mit Azithromycin oral für 3 bis 5 Tage wie mit Vergleichssubstanzen über 7 bis 10 Tage [284] (2b). Studien mit parenteralem Azithromycin wurden als parenteral/orale Sequenztherapie über 7 bis 10 Tage durchgeführt [264] (1b). Repräsentative Studien mit kürzerer Therapiedauer bei stationären Patienten fehlen, allerdings wurde eine Kurzzeitstudie mit einer Therapiedauer von 5 Tagen mit höher dosiertem Levofloxacin durchgeführt [142] (1b). Daten aus einer Studie bei nosokomialer Pneumonie zeigen, dass bei nachgewiesener Infektion durch nicht fermentierende gramnegative Stäbchen (überwiegend *P. aeruginosa*) eine 15-tägige Behandlungsdauer im Vergleich zu einer 8-tägigen Behandlung mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert war [285] (1b). Eine sorgfältige Abwägung gegen die Vorteile einer kürzeren Therapiedauer hinsichtlich der verminderten Selektion resistenter Erreger und der potenziell reduzierten Toxizität ist erforderlich. Eine sinnvolle Strategie ist bei kürzerer Therapiedauer die tägliche klinische Überprüfung von Symptomen, die auf ein Rezidiv hinweisen können.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) eine Gesamttherapiedauer von 7 – 10 Tagen. Bei nachgewiesener Infektion durch *P. aeruginosa* wird eine Therapiedauer von 8 – 15 Tagen empfohlen.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A):

Sauerstoffgabe

Bei Patienten mit arterieller Hypoxämie ist die Verabreichung von Sauerstoff entweder über eine Mund-Nasen-Maske oder über eine Nasenonde indiziert (4). Hypoxämie ist ein Risikofaktor für Letalität bei CAP [286] (4).

Antikoagulation

Eine Thromboseprophylaxe mit Heparin bzw. niedermolekularem Heparin wird bei allen immobilisierten Patienten mit akuten Erkrankungen empfohlen [287] (1b).

Mobilisierung und Atemtherapie

Eine frühzeitige Mobilisierung und Atemtherapie wird von der Arbeitsgruppe empfohlen [288] (1b).

13.4 Verlauf bei hospitalisierten CAP-Patienten

Nach durchschnittlich 2 bis 7 Tagen wird nach Einleitung einer adäquaten Antibiotikatherapie bei der Mehrzahl der Patienten klinische Stabilität erreicht, definiert als

- Herzfrequenz ≤ 100 /min,
- Atemfrequenz ≤ 24 /min,
- Systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg
- Körpertemperatur $\leq 37,8$ C,
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme,
- normaler Bewusstseinszustand,
- keine Hypoxämie ($PO_2 \geq 60$ mm Hg bzw. $SaO_2 \geq 90\%$).

Die Zeit bis zur klinischen Stabilisierung variiert nach Risikoklasse: Patienten mit niedrigem Risiko erreichen die klinische Besserung im Durchschnitt nach 3 Tagen, mit mittlerem Risiko nach vier Tagen und mit hohem Risiko nach 6 Tagen [289] (4).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Empfohlene Verlaufsuntersuchungen sind:

- Tägliche klinische Untersuchung (Auskultation der Lungen, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, Allgemeinzustand)
- Labor: Elektrolyte, Transaminasen, Serumkreatinin, C-reaktives Protein, O_2 -Sättigung bzw. arterielle oder kapilläre Blutgasbestimmung, Blutbild

Entlassung

Die Entscheidung zur Entlassung eines Patienten aus dem Krankenhaus bestimmt die Dauer der stationären Versorgung und ist damit der wichtigste Faktor, der die Gesamtkosten einer Behandlung im Krankenhaus beeinflusst [290] (4). Bei Erreichen der klinischen Stabilität kann die Beendigung des stationären Aufenthaltes erwogen werden.

Zeichen klinischer Instabilität sind

- Tachypnoe (Atemfrequenz > 24 /min),
- veränderter Bewusstseinszustand und
- Hypoxämie ($PO_2 < 60$ mm Hg bzw. $SIO_2 < 90\%$)

Diese Parameter sind mit einer erhöhten Krankenhausletalität verbunden [17] (2b), [291] (4), [290] (4). Patienten mit ≥ 1 Kriterium für klinische Instabilität haben ein signifikant höheres Risiko,

nach Entlassung erneut stationär aufgenommen zu werden bzw. zu versterben [292] (4).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B): Kriterien zur Entlassung von CAP-Patienten nach klinischer Stabilisierung sind:

1. konstant stabile Vitalzeichen (Herzfrequenz ≤ 100 /min, Atemfrequenz ≤ 24 /min, Körpertemperatur $\leq 37,8$ C, systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg, $SaO_2 \geq 90\%$ bei Raumluftatmung bzw. Normalisierung bis zum Ausgangswert bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung)
2. Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme
3. sichere orale Medikamenteneinnahme
4. normaler Bewusstseinszustand
5. keine anderen klinischen oder psychosozialen Gründe für eine stationäre Behandlung [293] (5).

Für die Entlassung sollten möglichst alle Kriterien erfüllt sein. Zur Beurteilung des klinischen Zustandes wird eine kurzfristige klinische Verlaufskontrolle 3 bis 7 Tage nach Entlassung empfohlen (C).

Röntgenologischer Verlauf

Die Normalisierung des Röntgen-Thoraxbildes bei CAP ist ein kontinuierlicher Prozess, der sich über Wochen und Monate erstrecken kann [51] (2). In einer prospektiven Studie fanden sich nach 2 Wochen noch bei 32% der Patienten (initial 79 von 81 Patienten). Pneumonie-assoziierte Veränderungen, nach 4 Wochen bei 15%, nach 8 Wochen bei 4,2% [294] (2c).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) eine radiologische Abschlussuntersuchung 4 bis 6 Wochen nach Ende der Antibiotika-Therapie insbesondere bei aktiven Rauchern, älteren Patienten (> 65 Jahre) bzw. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen zum Ausschluss von nichtinfektiösen Lungeninfiltraten (z.B. Bronchialkarzinom) [295] (4).

Verlauf nach Entlassung

Nach 30 Tagen berichten 86,5% der entlassenen CAP-Patienten noch über mindestens eines von fünf Symptomen der Pneumonie (körperliche Schwäche, Husten, Auswurf, Luftnot, Brustschmerzen), meist klagen die Patienten noch über allgemeine Schwäche (72,6%) bzw. Husten oder Luftnot (47%). Ca. 82% bzw. 68% der Patienten werden innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der CAP-Behandlung wieder ihre normale Aktivität bzw. ihre Arbeit aufnehmen. Bei bis zu 10% der Patienten erfolgt wegen Komplikationen nach Entlassung eine erneute stationäre Aufnahme [240] (4). Zu beachten ist, dass insbesondere bei älteren Patienten im weiteren Verlauf nach einer abgelaufenen CAP die Letalität deutlich erhöht ist [296] (2c), [297] (3b).

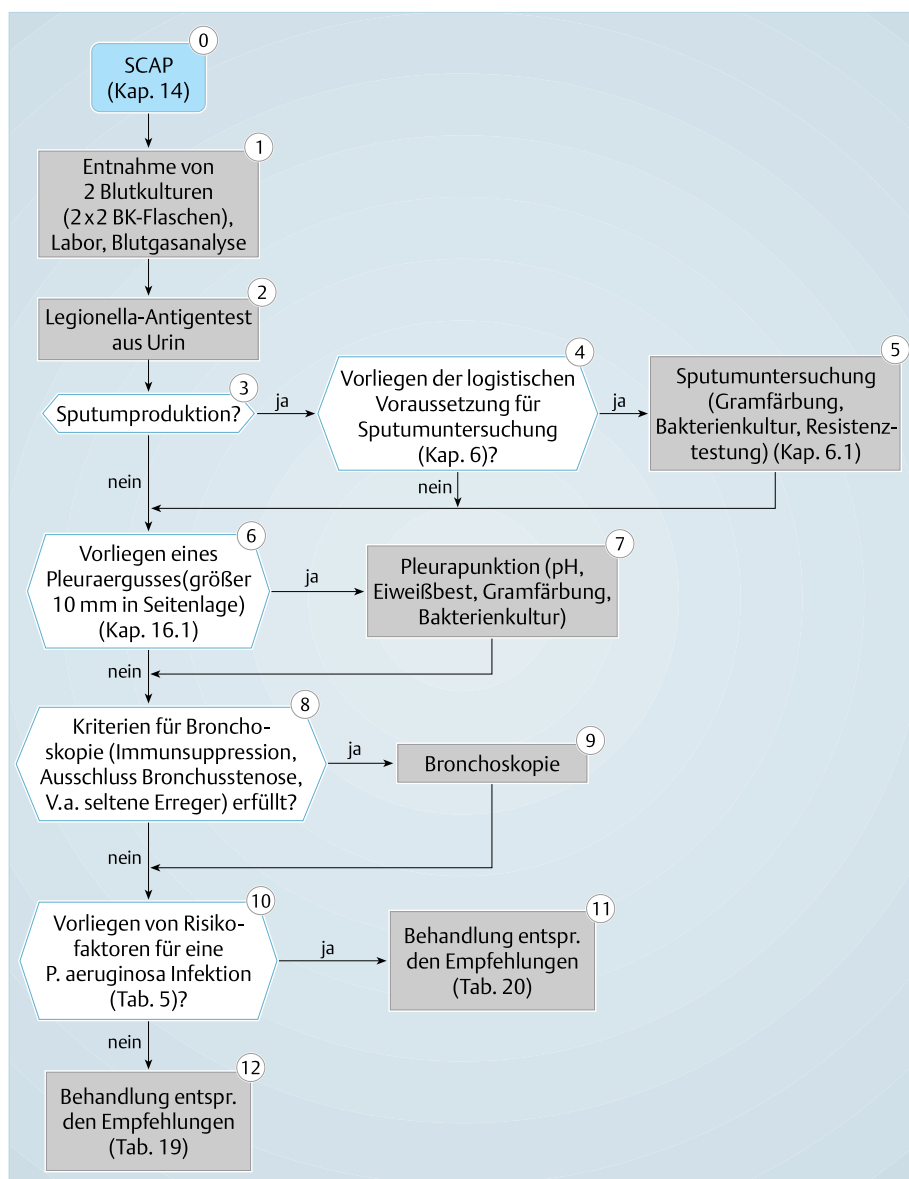


Abb. 5 Algorithmus zur Diagnostik und kalkulierten Therapie hospitalisierter CAP-Patienten auf einer Intensivstation/Intermediärstation bzw. mit intensivierter Überwachung (sCAP).

14 Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Definition

Indikation für eine intensivmedizinische Überwachung oder Intensivtherapie: Patienten mit einer akuten tiefen Atemwegsinfektion mit oder ohne lokalem Auskultationsbefund mit Nachweis eines Infiltrates im Röntgenbild des Thorax und

- mit Vorliegen von ≥ 1 Major-Kriterium des modifizierten ATS-Scores (s. Tab. 14) (2b B)

Indikation für eine intensivierete Überwachung (je nach Einrichtung Intensivstation, Intermediärstation bzw. intensivierete Überwachung auf einer Normalstation): Patienten mit einer akuten tiefen Atemwegsinfektion mit oder ohne lokalem Auskultationsbefund mit Nachweis eines Infiltrates im Röntgenthoraxbild und

- mit Vorliegen von ≥ 2 Minor-Kriterien des modifizierten ATS-Scores (s. Tab. 14) (2b B) oder
- CURB-Index ≥ 2 (s. Tab. 12) (2b)

Für eine intensivierete Überwachung kann im Einzelfall auch ein Minorkriterium des modifizierten ATS-Scores oder ein CURB-Index von 1 ausreichend sein. Notwendig ist eine gründliche klinische Einschätzung des Schweregrads der CAP für die Entscheidung über eine intensivmedizinische Betreuung.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) (Abb. 5): Patienten mit sCAP werden in zwei Risikogruppen eingeteilt, die wesentlich die Therapieentscheidung bestimmen:

- Patienten mit sCAP ohne Risikofaktoren für eine *P. aeruginosa*-Infektion
- Patienten mit sCAP mit Risikofaktoren für *P. aeruginosa*-Infektion

CAP durch *P. aeruginosa* kommt nahezu ausschließlich bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren vor (s. Tab. 5).

Einleitung der Intensivtherapie

Eine vitale Bedrohung durch eine CAP entsteht vor allem durch ein Funktionsversagen der erkrankten Lunge oder durch ein ex-

trapulmonales Organversagen infolge einer schweren, durch die CAP bedingte Sepsis. 50 bis 75% der Todesfälle sind direkt durch die Pneumonie bedingt [220] (2b), [298] (2c).

Die Aufnahme auf die ITS dient der Überwachung von kritisch gestörten Vitalfunktionen und der Therapie des Organversagens [220] (2b), [299] (5), [49] (4), [300] (2b). Bei stationär behandelten Patienten beträgt der Anteil schwerer Erkrankungen mit Aufnahme auf die ITS im Mittel 10 bis 15% [220] (2b), [219] (4), [301] (4), bei älteren Patienten über 20% [301] (4). Die Aufnahme erfolgt in zwei Drittel der Fälle am ersten Behandlungstag. Die Krankenhausletalität dieser Patienten ist altersabhängig [301] (4) und beträgt etwa 15% [220] (2b) bis zu 60% [300] (2b), [36] (2c), [302] (2c).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Patienten mit hohem Letalitätsrisiko (zur Risikostratifizierung s. Kap. 11) sollten umgehend einer Intensivüberwachung/-therapie zugeführt werden. Neben dem akuten Notfall (Atemstillstand, Herz-/Kreislaufstillstand) stellen Symptome und Befunde einer akuten Organinsuffizienz eine Indikation zur Intensivtherapie dar. Alle von einem erfahrenen Arzt als Risikopatienten erkannten Erkrankten sollten innerhalb von 4 bis 8 Stunden erneut untersucht werden. Die klinischen Symptome und Befunde, die eine schwere Pneumonie anzeigen, sind in Tab. 13 aufgeführt [47] (5).

14.1 Erregerspektrum der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Die Ätiologie der sCAP unterscheidet sich von der weniger schweren Form, das Erregerspektrum ist breiter [303] (4), [49] (4), [24] (2c), [304] (4), [36] (2c), [305] (4), [306] (4), [267] (1b), [307] (1b), [308] (4), [309] (4), [50] (2c), [184] (4). In fast allen Studien ist *S. pneumoniae* der mit Abstand häufigste Erreger. Er wird gefolgt von *H. influenzae*, *S. aureus* und *L. pneumophila*. *Enterobacteriaceae*, vor allem *E. coli* und *Klebsiella* spp., seltener *Proteus* spp., sind ebenfalls von Bedeutung. *P. aeruginosa* wird in bis zu 10% der Fälle isoliert. *C. pneumoniae* und *M. pneumoniae* sind in den meisten Studien selten. Etwa 10% der Erkrankungen sind polymikrobiell. Der Anteil viral verursachter CAP beträgt zwischen 0 und 22% und variiert mit epidemischen Häufungen, aber auch mit Art und Umfang der eingesetzten Diagnostik. Das Influenzavirus wird am häufigsten nachgewiesen. Es kann sowohl eine primäre Viruspneumonie verursachen, als auch zu einer sekundär-bakteriellen CAP führen [22] (2c), [267] (1b). Das Auftreten der Influenza ist saisonal und epidemisch.

Zusammenfassend treten bei sCAP im Unterschied zur nichthospitalisierten und hospitalisierten CAP häufiger bakteriämisch verlaufende Pneumokokkenpneumonien sowie vermehrt Legionellen, *S. aureus* und polymikrobielle Infektionen (oft mit Beteiligung von Pneumokokken) auf (2b). Infektionen durch *P. aeruginosa* scheinen bei sCAP nicht wesentlich vermehrt zu sein. Sie werden bei Patienten mit den bekannten Risikofaktoren nachgewiesen (s. Tab. 5).

14.2 Diagnostik bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP)

Wünschenswert sind Untersuchungen, die aufgrund rascher Ergebnisse bereits die Ersttherapie beeinflussen. Außerdem können kulturelle mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt werden, die im Fall eines Therapieversagens eine gezielte Therapiekorrektur ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlung B) (Abb. 5): Folgende mikrobiologische Diagnostik wird empfohlen [37] (4):

- Blutkultur (B): Bei der sCAP sind bakteriämische Verläufe häufiger [88] (4). Die Entnahme von zwei Blutkulturen (zwei mal zwei Flaschen) von unterschiedlichen Lokalisationen im Abstand von wenigen Minuten, wenn möglich vor Einleitung der antimikrobiellen Therapie, wird empfohlen. Gründe dafür sind eine verbesserte Therapiesteuerung und Risikoeinschätzung.
- Sputum oder Trachealsekret (Mikroskopie, Kultur, Resistenztestung) (B): Trotz der geringen diagnostischen Ausbeute kann in bis zu 10% der Patienten ein Befund gewonnen werden, der zu einer therapeutischen Konsequenz führt [310] (4), [311] (1b). Sowohl die Gramfärbung, als auch die Kultur wird empfohlen (2b). Die Ergebnisse beider Methoden sollen verglichen werden.
- Pleurapunktion (B): Eine diagnostische Pleurapunktion bei Vorliegen eines Pleuraergusses (> 10 mm in Seitenlage) ist aus differenzialdiagnostischen Gründen obligat (Ausschluss eines Pleuraempyems) [47] (5), [312] (5). Die Untersuchung sollte die Bestimmung des pH-Wertes, des Eiweißgehaltes, eine Gramfärbung und eine Bakterienkultur beinhalten [252] (5). Die Einzelheiten sind in Kapitel 16 angegeben.
- *L. pneumophila*-Antigentest (Serogruppe 1) aus Urin (B): Empfohlen wird der *L. pneumophila*-Antigentest bei allen Patienten mit sCAP [313] (5), [105] (4), [314] (2b). Ein positives Ergebnis hat Konsequenzen für die Therapiedauer, ein frühzeitiger Therapiebeginn verbessert die Prognose und ein Legionellennachweis führt zu Konsequenzen wie Untersuchung von Infektionsquellen bzw. Meldung nach dem Infektionsschutzgesetz.
- Bronchoskopie (BAL, geschützte Bürste): Die Bronchoskopie ist bei immunsupprimierten Patienten, bei Verdacht auf Vorliegen eines seltenen Erregers sowie zum Ausschluss einer Bronchusstenose indiziert (B). Die gezielte Entnahme aus den tiefen Atemwegen kann die diagnostische Ausbeute verbessern. Der mögliche Nutzen muss gegen die möglichen Risiken (Zunahme der respiratorischen Insuffizienz, Notwendigkeit der maschinellen Beatmung) abgewogen werden [315] (2b), [316] (4). Eine Verbesserung der Prognose der sCAP durch routinemäßige bronchoskopische Diagnostik konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden [36] (2c), [306] (4).

Eine routinemäßige Durchführung des Pneumokokken-Antigentests kann derzeit nicht empfohlen werden, da keine kontrollierten Studien mit klinischem Endpunkt vorliegen und eine sichere therapeutische Erfassung von Pneumokokken ohnehin obligat ist (C). Zur Durchführung eines Influenzavirus-Antigenschnelltests s. Kapitel 9.

14.3 Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP) Kalkulierte Initialtherapie

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B): Eine antimikrobielle Therapie sollte so früh wie möglich eingeleitet werden. Eine Verzögerung der Therapieeinleitung über 8 Stunden und länger nach stationärer Aufnahme geht mit einer erhöhten Letalität einher [254] (2c), [248] (2c). Diagnostische Maßnahmen dürfen den Therapiebeginn nicht verzögern.

Die antimikrobiellen Substanzen müssen die zu erwartenden Erreger erfassen. Eine inadäquate Ersttherapie war in einer Multivarianzanalyse der ungünstigste Prognosefaktor im Hinblick auf die Krankenhausletalität [36] (2c).

Antibiotikagruppen mit Aktivität gegenüber den relevanten Erregern der sCAP sind

- Ureidopenicilline in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor (Piperacillin + Sulbactam oder Tazobactam)
- Breitspektrum-Cephalosporine (Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefepim, Ceftazidim)
- Carbapeneme (Imipinem, Meropenem, Ertapenem)
- Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin)
- Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin).

Eine Monotherapie mit einem Vertreter der genannten Gruppen bei sCAP ist wegen wesentlicher Lücken im antibakteriellen Spektrum mit einer Ausnahme nicht indiziert. Die einzigen Antinfektiva, die das gesamte bakterielle Spektrum der Erreger der sCAP ohne Pseudomonasrisiko erfassen, sind die Gruppe der pneumokokkenaktiven Fluorchinolone (in parenteraler Form verfügbar: Levofloxacin, Moxifloxacin) [201] (5). Diese Substanzen kommen daher grundsätzlich für eine Monotherapie infrage.

Eine klinische Prüfung von Fluorchinolonen erfolgte in zahlreichen Studien: Ciprofloxacin (zum Teil in Kombination mit Vancomycin) in hoher Dosis (3×400 mg/d) wurde mit Imipinem bei Patienten mit sCAP verglichen und war äquipotent [317] (1b).

Moxifloxacin erwies sich gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure mit oder ohne Kombination mit Clarithromycin bei hospitalisierten Patienten überlegen. Mehr als die Hälfte der Patienten litt an einer sCAP, eine Subgruppenanalyse der Therapieergebnisse dieser Population erfolgte aber nicht [261] (1b).

Levofloxacin (2×500 mg/d) war gleichwertig gegenüber Imipinem bei Patienten mit Bakteriämie/Sepsis-Verdacht bei Pneumonie. Beide Therapiearme zeigten gleiche Wirksamkeit [318] (1b). Auch gegenüber Ceftriaxon (1×4 g/d) ergab Levofloxacin (2×500 mg/d) gleich gute Heilungsraten bei hospitalisierten Patienten mit CAP [319] (5). Levofloxacin wurde in weiteren Studien als äquipotent gegenüber Standardtherapien bei hospitalisierten Patienten mit CAP, darunter auch sCAP, geprüft [234] (1b), [320] (4), [321] (1b).

Die Option wird weiter unterstützt durch retrospektive Analysen über den Zusammenhang zwischen der Krankenhausletalität und der Art der kalkulierten antimikrobiellen Therapie bei sCAP

[38] (2b), [255] (2c), [256] (4). Dabei war eine Fluorchinolon-Monotherapie gegenüber dem Therapiestandard einer Betalaktam/Makrolid-Kombination gleichwertig.

Damit ist die empirische Basis für eine Empfehlung einer Fluorchinolon-Monotherapie gegeben.

Ein grundsätzlicher Einwand gegen eine Monotherapie der sCAP sind allerdings Befunde, die zeigen, dass wichtige Erkrankungsgruppen bei Monotherapie eine höhere Letalität als bei Kombinationstherapie aufweisen:

- bakteriämische Pneumokokkenpneumonien [257] (2c), [258] (4), [322] (2c), [260] (2c). Eine Prüfung gegen eine Fluorchinolon-Monotherapie erfolgte jedoch nur bei wenigen Patienten.
- schwere Infektionen durch *Enterobacteriaceae* [48] (2c), [24] (2c).
- schwere Infektionen durch *S. aureus* [323] (5).
- Pseudomonas-Bakteriämien [324] (1a).

Diese Daten sprechen jedoch nur bedingt gegen eine Monotherapie mit einem pneumokokkenwirksamen Fluorchinolon, da diese in den genannten Arbeiten zumeist nicht geprüft wurde.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt unter diesem Gesichtspunkt und zur Erfassung des breiten bakteriellen Erregerspektrums der sCAP, grundsätzlich an dem Anfang der 90er-Jahre entwickelten und häufig evaluierten Konzept der Kombination von Betalaktamantibiotika mit Nicht-Betalaktamantibiotika festzuhalten [323] (5), [255] (2c), [256] (4), [59] (2b), [32] (2c), [85] (5), [38] (2b), [312] (5).

Bei Berücksichtigung der in Deutschland günstigen Resistenzsituation kommen bei Erkrankungen ohne Hinweise auf *P. aeruginosa*-Beteiligung Piperacillin/Betalaktamaseinhibitor-Kombinationen, die Cephalosporine Cefotaxim und Ceftriaxon oder das Carbapenem Ertapenem infrage. Bei Ertapenem ist die Studien-erfahrung noch begrenzt [307] (1b) [134] (1b). Als Betalaktamaseinhibitoren können Tazobactam (in fester Kombination) oder Sulbactam (als freier Kombinationspartner) gewählt werden. Klinische Studien wurden nur mit der Kombination Piperacillin/Tazobactam, nicht jedoch mit Sulbactam durchgeführt. In vitro werden Betalaktamasen von *Enterobacteriaceae* durch Tazobactam wirksamer gehemmt als durch Sulbactam [325] (2b). Daher ist eine Übertragung der in-vitro Testergebnisse für Piperacillin/Tazobactam auf Piperacillin/Sulbactam nicht zulässig. Es ist jedoch anzunehmen, dass Piperacillin/Tazobactam-sensible *Enterobacteriaceae*, die auf Piperacillin/Sulbactam resistent sind, bei sCAP selten auftreten, so dass die klinische Relevanz des Wirksamkeitsunterschiedes bei der CAP unsicher ist.

Als Nicht-Betalaktamantibiotika wurden Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin), Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin) und Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin) eingesetzt.

- In zwei Studien waren Kombinationen mit Aminoglykosiden mit einer höheren Letalität belastet als andere Kombinationen oder eine Monotherapie mit pneumokokkenwirksamen Fluorchinolonen [255] (2c), [38] (2b). Das antimikrobielle Spektrum von Aminoglykosiden ist begrenzt; sie haben ein hohes toxisches Potenzial, verlangen ein Drug-Monitoring

und erzeugen niedrige Gewebespiegel in der Lunge. In einer erst kürzlich veröffentlichten Metaanalyse zeigte eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Aminoglykosides keinen Überlebensvorteil, dafür aber eine höhere Rate an unerwünschten Wirkungen [326] (1a).

- Makrolide wurden umfangreich geprüft und erzielten in Kombination mit Betalaktamen günstigere Therapieergebnisse [255] (2c), [256] (4), [257] (2c), [258] (4), [259] (2c). Sie erzeugen hohe pulmonale Gewebespiegel. Ihre Wirkungsweise ist jedoch bakteriostatisch und unter Therapie mit Makroliden wurden Durchbruchbakteriämien mit Pneumokokken bei Low-level-Resistenz beschrieben. Die klinische Relevanz Makrolid-resistenter Pneumokokken (in Deutschland ca. 7–16%) ist unklar (siehe Kap. 5, Tab. 6).
- Zu den günstigen klinischen Eigenschaften der Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin kommen eine bakterizide Wirkungsweise und ein hoher Gewebsspiegel hinzu. Die Aktivität gegenüber *S. pneumoniae* ist bei Ciprofloxacin nicht ausreichend, während Levofloxacin und Moxifloxacin diesen Erreger erfassen. Dagegen sind Ciprofloxacin und Levofloxacin aktiver gegen *P. aeruginosa*. Zur Kombination von Fluorchinolonen mit Betalaktamen liegen jedoch bisher keine Daten vor.

Zur raschen Erzeugung bakterizider Blut- und Gewebsspiegel sind die Antinfektiva parenteral zu applizieren und hoch zu dosieren.

Das Risiko eines ungünstigen Ausgangs durch eine inadäquate Therapie wegen Vorliegen einer Resistenz ist bei sCAP besonders hoch. Die Beachtung der aktuellen Resistenzdaten hat daher einen besonders hohen Stellenwert. Zusätzlich beziehen sich viele Angaben aus vergleichenden Studien über sCAP vorwiegend auf Subgruppenanalysen. Zudem entsprechen die Definitionen einer sCAP in diesen Studien nicht den Definitionen der sCAP der American Thoracic Society bzw. nach CURB. Daher sind in Hinblick auf eine ausreichende Therapiesicherheit Empfehlungen für den Einsatz einer Monotherapie z. B. von inhibitorgeschützten Aminopenicillinen bei sCAP problematisch.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) (Abb. 5) bei sCAP ohne Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* eine Kombinationstherapie mit einem Breitspektrum-Betalaktamantibiotikum (Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam) und einem Makrolid (s. Tab. 19). Die Monotherapie mit einem pneumokokkenwirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin) ist eine mögliche Alternative.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) (Abb. 5) bei Patienten mit Risiko für eine Infektion mit *P. aeruginosa* eine Kombinationstherapie bestehend aus Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem bzw. Meropenem und einem Makrolid (s. Tab. 20). Die Kombination der genannten Betalaktamantibiotika mit einem Fluorchinolon (Ciprofloxacin oder Levofloxacin, jeweils hoch dosiert) ist eine mögliche Alternative, zu der jedoch keine Daten aus klinischen Studien vorliegen. Ceftazidim ist ebenfalls gegenüber *P. aeruginosa* aktiv, verfügt aber im Vergleich zu Cefepim über eine unzureichende Aktivität gegenüber Pneumokokken und *S. aureus* [327] (5).

Tab. 19 Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) **ohne** Risiko einer Infektion durch *P. aeruginosa*

Substanzen für die Initialtherapie*	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)*	Gesamttherapiedauer
Mittel der Wahl		
Betalaktam		
- Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i. v.	8–10 Tage
- Ceftriaxon	1 × 2,0 g i. v.	8–10 Tage
- Cefotaxim	3 × 2,0 g i. v.	8–10 Tage
plus Makrolid**		8–10 Tage
Alternative		
Fluorchinolon		
- Levofloxacin	2 × 500 mg i. v.	8–10 Tage
- Moxifloxacin	1 × 400 mg i. v.	8–10 Tage

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

** die initiale parenterale Verabreichung wird bevorzugt (B). Dosierung der Makrolide s. Tab. 8 bzw. 15

Tab. 20 Therapieempfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie (sCAP) **mit** Risiko einer Infektion durch *P. aeruginosa*

Substanzen für die Initialtherapie*	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)*	Gesamttherapiedauer
Pseudomonasaktives Beta-laktam		
- Piperacillin/Tazobactam	3 × 4,5 g i. v.	8–15 Tage
- Cefepim	3 × 2,0 g i. v.	8–15 Tage
- Imipenem	3 × 1,0 g i. v.	8–15 Tage
- Meropenem	3 × 1,0 g i. v.	8–15 Tage
plus Makrolid**		8–10 Tage
oder		
plus Fluorchinolon***		
- Levofloxacin	2 × 500 mg i. v.	8–15 Tage
- Ciprofloxacin	3 × 400 mg i. v.	8–15 Tage

* Weiterführende Angaben zur Pharmakologie, Verträglichkeit, Interaktionen und Dosierung finden sich im Kapitel 7.

** die initiale parenterale Verabreichung wird bevorzugt (B). Dosierung der Makrolide s. Tab. 8 bzw. 15

*** Die Empfehlung basiert auf einem in-vitro beobachteten Synergismus, nicht auf klinischen Studien.

Therapiedauer

Die notwendige Therapiedauer ist nicht bekannt. Daten aus Studien bei nosokomialer Pneumonie zeigen, dass eine 15-tägige Behandlungsdauer einer 8-tägigen Behandlung nicht überlegen war [285] (2a). Bei nachgewiesener Infektion durch nicht fermentierende gramnegative Stäbchen (überwiegend *P. aeruginosa*) war die 15-tägige Behandlungsdauer mit einer geringeren Rezidivrate assoziiert [285] (1b). Eine sorgfältige Abwägung gegen die Vorteile einer kürzeren Therapiedauer hinsichtlich der verminderten Selektion resistenter Erreger und der potenziell redu-

zierten Toxizität ist erforderlich. Eine sinnvolle Strategie ist bei kürzerer Therapiedauer die tägliche klinische Überprüfung von Symptomen, die auf ein Rezidiv hinweisen können.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei Patienten ohne Komplikationen eine Therapiedauer von 8–10 Tagen bzw. 5 Tagen nach Entfieberung. Bei nachgewiesener Infektion durch *P. aeruginosa* sollte die Therapiedauer 8–15 Tage betragen. Bei sCAP durch *L. pneumophila* und *S. aureus* können längere Therapiedauern erforderlich sein.

Therapieversagen

Die Differenzialdiagnose, das diagnostische Vorgehen und die kalkulierte Therapie sind im Kapitel 15 ausgeführt.

15 Therapieversagen bei CAP

Nach einer drei- bis siebentägigen, adäquaten Antibiotika-Therapie kommt es bei der Mehrzahl der Patienten zum klinischen Ansprechen, so dass dieser Zeitpunkt als geeignet zur Evaluation der Therapie gilt. Deskriptiv lassen sich mehrere Formen des Therapieversagens unterscheiden. Aus klinischer Sicht ist die Unterteilung des primären Therapieversagens in die progrediente Pneumonie und die klinisch und radiologisch persistierende Verlaufsform sinnvoll [289] (4), [328] (5), [329] (5).

Progrediente Pneumonie (*progressive pneumonia*)

Eine progrediente Pneumonie ist definiert als das Nichtansprechen auf die kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie im Sinne einer fehlenden Besserung der klinischen Parameter (Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck) sowie fehlender Entfieberung. Der mittlere Zeitraum, der für dieses Ansprechen benötigt wird, beträgt mindestens 24 h und – abhängig von den zugrunde gelegten Definitionskriterien – höchstens drei bis sieben Tage [289] (4). Ein radiologischer Progress der Infiltrate weist nur bei gleichzeitig persistierender oder progredienter klinischer Symptomatik auf ein Therapieversagen hin.

Persistierende Pneumonie (*slowly resolving pneumonia*)

Diese Form liegt dann vor, wenn eine vollständige Rückbildung der klinischen Symptomatik und des Infiltrats ausbleibt. Die Normalisierung des Röntgenthoraxbildes ist abhängig von Lebensalter, Komorbidität, Schweregrad der Pneumonie und ursächlichem Erreger und kann sich über 2 bis 16 Wochen erstrecken. Das prämorbid Nivea des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit wird allerdings in der Mehrzahl der Fälle nicht vor Ablauf von mindestens 30 Tagen erreicht. Nach schweren Verlaufsformen kann eine vollständige *restitutio ad integrum* unter Umständen auch ausbleiben [330] (4), [294] (2c), [331] (4), [332] (4), [333] (5).

Sonderformen des Therapieversagens stellen das sekundäre Therapieversagen (initiales Ansprechen und erneute Verschlechterung ohne vollständige Ausheilung) sowie die rezidivierende Pneumonie (mindestens zwei von einander getrennte Episoden binnen eines Jahres, recurrent pneumonia) dar [334] (5), [335] (4). Die letztere stellt im strengen Sinne kein Therapieversagen nach obiger Definition dar, da es zunächst zu einer vollständigen

Abheilung der Pneumonie kommt. Im Falle des sekundären Therapieversagens ist das Vorhandensein einer nosokomialen Pneumonie oder Immunsuppression auszuschließen (D).

15.1 Häufigkeit und Ursachen des Therapieversagens

In 10 bis 25 % aller Patienten mit hospitalisierter CAP kann es zu einem primären oder sekundären Therapieversagen kommen, bei zusätzlich annähernd 10 % der Patienten entwickelt sich eine progrediente Pneumonie [289] (4), [336] (5), [337] (2c). Die möglichen Ursachen für ein Therapieversagen beinhalten infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen [85] (4), [338] (4). In annähernd $\frac{2}{3}$ der Fälle mit definierten Gründen liegen infektiologische Ursachen eines Therapieversagens vor, wobei bei jeweils 10 bis 20 % der Patienten neu diagnostizierte Erreger (initial ohne Erregernachweis), persistierende Erreger oder neu identifizierte nosokomiale Erreger ursächlich infrage kommen [45] (2c).

In bis zu zwei Dritteln der Fälle mit persistierender oder progredienter Pneumonie wird eine intensivmedizinische Behandlung notwendig [45] (2c). Nach Erreichen einer klinisch stabilen Phase sinkt die Rate auf annähernd 1 % [289] (4). Eine progrediente Pneumonie erhöht die Letalität um das Dreifache bei hospitalisierten Patienten [45] (2c), [339] (5). Besonders hoch ist die Letalität bei Therapieversagen infolge einer sekundären, nosokomial erworbenen Pneumonie [45] (2c), [340] (2b).

15.2 Diagnostisches Vorgehen

Neben der Überprüfung der korrekten Wahl und Dosierung sowie regelmäßigen Verabreichung bzw. Einnahme des Antibiotikums ist in Abhängigkeit von der Klinik eine Abklärung der Differenzialdiagnosen mittels Bronchoskopie mit BAL und/oder transbronchialer Biopsie sowie erweiterter bildgebender Diagnostik (Thorax-CT, Sonographie, Echokardiographie) indiziert [230] (4). Die Diagnostik sollte sich bei progredienter Pneumonie vorwiegend auf infektiöse Ursachen konzentrieren [45] (2c). Als Erreger progredienter Pneumonien kommen in Betracht: *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus* (auch MRSA), *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. Weiterhin sind ungewöhnliche bzw. seltene Erreger zu berücksichtigen: *M. tuberculosis*, atypische Mykobakterien, Nokardien (insbesondere bei immunsupprimierten Patienten) [339] (5), [341] (5).

Bei Nichtansprechen auf eine initiale Therapie ohne klinische Progression liegt in der Hälfte der Fälle lediglich eine verzögert abheilende CAP vor, bei den übrigen Patienten sind vorwiegend seltene oder ungewöhnliche Erreger wie Mykobakterien, Pilze, Nokardien und nichtinfektiöse Ursachen zu annähernd gleichen Teilen nachweisbar. Zum Ausschluss von nichtinfektiösen Ursachen werden insbesondere bildgebende Verfahren sowie bronchoskopisch bzw. transthorakal gewonnene Lungenbiopsate empfohlen [295] (4) [230] (4).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei Therapieversagen folgendes diagnostisches Vorgehen:

- Anamnese, klinische Untersuchung, Einbeziehung epidemiologischer Daten
- Ausschluss einer Infektion außerhalb des Respirationstraktes

- Überprüfung der bisherigen Antibiotikaauswahl und -dosierung

Weitere Untersuchungen können im Einzelfall indiziert sein:

- Mikrobiologische Sputumdiagnostik bei purulentem Sputum und Gewährleistung der notwendigen logistischen Voraussetzungen (Transport und Verarbeitung innerhalb von 2 bis 4 Stunden, s. Kap. 6) mit Gramfärbung, Bakterienkultur mit Resistenztestung, abhängig von klinischer Situation und Vorgeschichte Färbungen und Spezialkulturen auf seltene Erreger wie Mykobakterien, Pilze
- Entnahme von zwei Blutkulturen (zwei mal zwei Flaschen) von unterschiedlichen Lokalisationen im Abstand von wenigen Minuten
- Gegebenenfalls Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage mit Gramfärbung, quantitativer Bakterienkultur mit Resistenztestung, abhängig von klinischer Situation und Vorgeschichte Färbungen und Spezialkulturen auf seltene Erreger wie Mykobakterien, Legionellen, Pilze, Viren, Nokardien [45] (2c)
- *L. pneumophila*-Antigentest (Serogruppe 1) aus Urin
- diagnostische Pleurapunktion bei Vorliegen eines Pleuraergusses (> 10 mm in Seitenlage) mit Gramfärbung, Bakterienkultur und Resistenztestung, Bestimmung von pH und Gesamteiweiß, abhängig von klinischer Situation und Vorgeschichte Färbungen und Spezialkulturen auf seltene Erreger wie Mykobakterien, Pilze
- Bildgebung: Computertomographie der Lungen [342] (5), [343] (2b), transthorakale Echokardiographie.
- ggf. transbronchiale bzw. transthorakale Lungenbiopsie oder video-assistierte Thorakoskopie

15.3 Antibiotikatherapie bei Therapieversagen

Progrediente Pneumonie

Infektiöse Ursachen sind die häufigsten Gründe für ein Therapieversagen. Ein empirisches Vorgehen wird empfohlen, da Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen nicht vor 48 Stunden zur Verfügung stehen. An dieser Stelle ist der Ausschluss einer nosokomialen Infektion und/oder einer Immunsuppression von großer Bedeutung. Grundsätzlich sollten folgende Prinzipien bei der Versagertherapie beachtet werden (4).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B): Folgende Therapieoptionen kommen infrage:

- Umstellung auf eine Antibiotikatherapie gemäß den Empfehlungen der Fachgesellschaften im Falle einer nicht Leitlinien-gerechten initialen kalkulierten Behandlung
- Überprüfung der Antibiotikatherapie auf bestehende Erregerlücken im antimikrobiellen Spektrum
- parenterale Verabreichung
- Kombinationstherapie

Eine Wirksamkeit gegen *S. pneumoniae* sollte auf jeden Fall auch nach der Umstellung beibehalten und Antibiotika-Kombinationen mit einem breiten antimikrobiellen Spektrum unter Einschluss von *P. aeruginosa*, *S. aureus* (MRSA), *Legionella* spp. und Anaerobiern verabreicht werden.

Die folgenden Substanzklassen stellen potenzielle Kombinationspartner dar (4):

- Ausreichend pseudomonaswirksame Betalaktame: Piperacillin, Imipenem, Meropenem, Cefepim, Ceftazidim (cave: keine ausreichende Wirkung gegen Pneumokokken und *S. aureus*)
- Ausreichend pseudomonaswirksame Fluorchinolone: Ciprofloxacin, Levofloxacin
- Ausreichend pneumokokkenwirksame Fluorchinolone: Moxifloxacin, Levofloxacin
- Parenterale Makrolide
- Bei Nachweis bzw. begründetem Verdacht (z. B. bekannte Kolonisation) auf MRSA-Pneumonie: siehe Kap. 17.3.

16 Besondere Verlaufsformen der CAP

16.1 Pleuraerguss

Der parapneumonische Pleuraerguss ist nicht ausreichend systematisch erforscht, eine ausführliche Übersicht über die aktuelle Literatur findet sich bei Colice u. Mitarb. [252] (5).

Die Therapie des parapneumonischen Ergusses verfolgt die zentralen Ziele der Kontrolle der Infektion, der Drainage des infizierten Ergusses, der (Re-)Expansion der Lunge und der Vermeidung der Ausbildung von Pleuraschwarten.

Die therapeutische Basis ist die suffiziente, erregergerechte antimikrobielle Therapie mit dem Ziel, die zugrundeliegende Infektion zu kontrollieren. Zur Frage der Antibiotikatherapie existieren keine kontrollierten klinischen Studien. Die kalkulierte antimikrobielle Therapie sollte grampositive Kokken, gramnegative Erreger (ggf. inkl. *P. aeruginosa*) und Anaerobier einschließen. Um sicher ausreichend hohe Serum- und Pleurakonzentrationen zu erreichen, wird initial eine parenterale Applikation bevorzugt. Zur Dauer der antimikrobiellen Therapie existieren keine Daten. Grundsätzlich sollte sie mindestens bis zur vollständigen Drainage des infizierten Ergusses fortgeführt werden. Längere Therapiedauern von mehreren Wochen sind häufig notwendig.

Ein Grundprinzip der Therapie des komplizierten parapneumonischen Ergusses ist die effektive und vollständige Drainage der infizierten Flüssigkeit. Hierfür wird folgendes differenzialtherapeutisches Verfahren vorgeschlagen [252] (5):

1. Keine Intervention
2. Entlastungspunktion
3. Anlage einer Thoraxsaugdrainage ohne lokale Fibrinolyse
4. Anlage einer Thoraxsaugdrainage mit lokaler Fibrinolyse
5. Video-assistierte Thorakoskopie mit postinterventioneller Thoraxsaugdrainage
6. Chirurgische Exploration (Thorakotomie mit oder ohne Dekortikation bzw. Rippenresektion)

Risikostatifizierung

1. Ergussmenge
 - A 0: Minimaler Erguss (< 10 mm in Seitenlage)
 - A 1: Mittelgroßer, frei auslaufender Erguss (> 10 mm und < 1/2 Hemithorax)
 - A 2: Großer, frei auslaufender Erguss (> 1/2 Hemithorax), gekammerter Erguss oder Ergussbildung mit verdickter Pleura

2. Bakteriologie der Ergussflüssigkeit
B x: Gramfärbung bzw. Kultur nicht bekannt
B 0: negative Kultur und Gramfärbung
B 1: positive Kultur oder Gramfärbung
B 2: Eiter
3. Klinische Chemie der Ergussflüssigkeit
C x: pH unbekannt
C 0: pH > 7,2
C 1: pH < 7,2

Das zusätzliche Risiko für den Patienten durch einen Pleuraerguss wird anhand der folgenden Parameter eingeschätzt: Verlängerter Krankenhausaufenthalt, erhöhte Morbidität durch Folgeinterventionen, verlängerte körperliche Beeinträchtigung, erhöhtes Risiko einer respiratorischen Beeinträchtigung, erhöhtes Risiko einer lokalen Entzündungsreaktion, Letalität [252] (5).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad C):

- Kategorie 1 (sehr niedriges Risiko): Vorliegen von A 0, B x oder C x: keine Drainage
 - Kategorie 2 (niedriges Risiko): Vorliegen von A 1, B 0 oder C 0: keine Drainage
 - Kategorie 3 (mittleres Risiko): Vorliegen von A 2, B 1 oder C 1: Drainage indiziert
 - Kategorie 4 (hohes Risiko): Vorliegen von B 2: Drainage indiziert
- Für Patienten der Kategorien 3 und 4 scheint eine Entlastungspunktion in aller Regel unzureichend zu sein, es ist daher die Anlage einer Thoraxdrainage indiziert. Bei gekamertem Erguss oder Patienten der Kategorie 4 sind lokale Fibrinolyse, video-assistierte Thorakoskopie oder chirurgische Intervention die am meisten geeigneten Verfahren.

16.2 Aspirationspneumonie

Aspirationspneumonien werden unterteilt in schleichend rezidivierende Aspirationen und akute Aspirationen von Mageninhalt [344] (5). Die Erstgenannten fallen oft nicht als solche auf, kommen jedoch gehäuft vor bei älteren Patienten [345] (4) und Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen, die zu einer Bettlägerigkeit mit oder ohne Bewusstseinstörung führen oder den Schluckreflex beeinträchtigen [346] (2), [347] (4). Die Aspiration von Mageninhalt (Mendelson-Syndrom) ist dagegen eher selten.

In beiden Fällen ist ein Erregernachweis oft schwierig, meist liegt jedoch eine polymikrobielle Ätiologie mit Nachweis von aeroben und anaeroben Erregern vor. Bei außerhalb des Krankenhauses erfolgten Aspirationen sind grampositive Erreger wahrscheinlich, bei multimorbiden Patienten mit vielfachen Krankenhausaufenthalten und antimikrobiellen Therapien in der Vorgeschichte finden sich dagegen meist gramnegative Erreger oder polymikrobielle Infektionen, zum Teil mit Anaerobiern [348] (2c).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad D): Im Gegensatz zu den Empfehlungen der ATS 1996 und der IDSA 2000, die anaerob wirksame Antiinfektiva bei Aspirationen und Anhaltspunkten für eine schlechte Mundhygiene empfehlen, fand sich in der Studie von El Solh und Mitarb.

keine Assoziation zwischen einem oralen Plaque-Index und einer Infektion durch Anaerobier [348] (2c). Vielmehr ist die Aspiration ein Risikofaktor für *Enterobacteriaceae* [48] (2c), so dass die kalkulierte Therapie entsprechend dieser Leitlinie durchgeführt werden sollte. Da eine ätiologische Rolle von anaeroben Bakterien bei der Aspirationspneumonie nicht grundsätzlich ausgeschlossen ist und die überwiegende Anzahl der Anaerobier Betalaktamase produzieren, sollte ein Betalaktam-Antibiotikum mit einem Betalaktamaseinhibitor kombiniert werden. Alternativ kann eine Kombination aus einem Cephalosporin (Cefotaxim, Ceftriaxon) mit Clindamycin, das Fluorchinolon Moxifloxacin oder ein Carbapenem eingesetzt werden.

16.3 Retentionspneumonie

Die häufigste Ursache einer Retentionspneumonie ist eine bronchiale Obstruktion durch ein Bronchialkarzinom. Mammakarzinom, Hypernephrom und gastrointestinale Tumore können mit der Entwicklung endobronchial wachsender Metastasen einhergehen und sind somit nach dem Bronchialkarzinom führende Ursachen der Retentionspneumonie [349] (5). Andere mögliche Ursachen der Retention sind eine ausgeprägte Kardiomegalie sowie Pleuraergüsse, die zu einer funktionellen Einengung der Unterlappensegmentostien führen. Fremdkörperaspirationen sind bei Erwachsenen selten. Gelegentlich kommen Torquierungsstenosen bei chronisch-deformierender Bronchitis, Zustand nach lungenresektiven Eingriffen oder Mischstaub-Pneumokoniosen vor. Die Behandlung entspricht den schweregradadaptierten Empfehlungen bei CAP.

16.4 Lungenabszess

Lungenabszesse können anhand der Pathogenese in verschiedene Formen eingeteilt werden. Die Unterscheidung von „nekrotisierender Pneumonie“ und „abszedierender“ Pneumonie durch das Kriterium der Abszessgröße (< 2 cm) erscheint dagegen wenig hilfreich. Die meisten Publikationen zu diesem Thema unterscheiden aber zumindest eine primäre und eine sekundäre Form. Die Pathogenese der primären Lungenabszesse beruht auf der Aspiration und entsprechender Virulenz der Erreger bzw. verminderter Immunkompetenz des Patienten. Risikofaktoren für die Aspiration sind unter anderem Bewusstseinstörungen, Alkoholabusus, Schluckstörungen und/oder ösophageale Pathologien [350] (5). Sekundäre Lungenabszesse finden sich bei bronchialer Obstruktion durch Neoplasien oder Fremdkörper mit poststenotischer Pneumonie, durch Einschmelzung und Superinfektion von Infarktpneumonien und selten auch bei Bakteriämien. Da es für die Ätiologie von Bedeutung zu sein scheint, wurde eine erweiterte Klassifikation vorgeschlagen, die zusätzlich in Lungenabszesse bei immunkompetenten und nicht immunkompetenten Patienten unterscheidet [329] (5), [351] (3b).

Die Ätiologie des Lungenabszesses ist fast ausschließlich infektiös, wobei Bakterien mit Abstand die größte Rolle spielen. Andere Ätiologien wie Pilze (z. B. nekrotisierende Aspergillose) und *Echinococcus* spp. müssen jedoch in Betracht gezogen werden. Die Einschmelzung im Rahmen der Lungentuberkulose wird üblicherweise getrennt als tuberkulöse Kavitation angesehen, erfüllt jedoch das Definitionskriterium des Lungenabszesses. Bakterielle Mischinfektionen überwiegen, und in 20–90% werden obliga-

te Anaerobier nachgewiesen [352] (4), [351] (3b), [353] (5), [354] (4), [355] (4), [356] (4).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad C): Die Bronchoskopie ist bei Verdacht auf Lungenabszess unerlässlich, um eine bronchiale Obstruktion auszuschließen und ggf. auch zu beseitigen. In gleicher Sitzung kann eine gründliche Bronchialtoilette durchgeführt werden. Eine Ableitung des Sekretes ist notwendig, wobei die Drainage spontan durch Abhusten, als interne bronchoskopische oder als transthorakale Drainage erfolgen kann. Eine mikrobiologische Diagnostik des bronchoskopisch gewonnenen tiefen Atemwegsmaterials mit Grampräparat, aerober und anaerober Kultur sowie Diagnostik auf Mykobakterien sollte dabei stets erfolgen.

Die Anfertigung einer CT des Thorax wird stets empfohlen, um die Lokalisation und die Größe der Abszesse sowie ihre Nähe zu angrenzenden Strukturen (Pleura) beurteilen zu können.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass alle bronchoskopischen Eingriffe bei Patienten mit Lungenabszessen mit dem Risiko eines Übertritts von infektiösem Material in bisher gesunde Lungenabschnitte auf der ipsi- und/oder kontralateralen Seite verbunden sind [357] (4).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad B) folgende Therapieschemata zur Behandlung des Lungenabszesses [358] (1b), [359] (2b):

Aminopenicillin + Betalaktamasehemmer
oder

Clindamycin (3–4 × 600 mg/d) plus Cephalosporin (Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim).

In einer randomisierten Prüfung dieser beiden Therapien konnte kein signifikanter Unterschied für den klinischen Erfolg oder für die bakterielle Eradikation gefunden werden [360] (1b).

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie muss individuell gesteuert werden. Grundsätzlich sollte sie bis zur vollständigen Rückbildung der Abszeshöhle sowie der begleitenden Infiltrate fortgesetzt werden. Eine vorzeitige Beendigung der Therapie kann zu Rezidiven führen. Dies bedeutet im Regelfall eine Therapiedauer von vier bis acht Wochen, in einzelnen Fällen aber auch von drei bis sechs Monaten. Initial sollte stets intravenös behandelt werden. Nach klinischem Ansprechen und radiologisch dokumentierter Rückbildung der Abszeshöhlen-Größe kann auf eine orale Therapie umgestellt werden [361] (4).

Nach wie vor führt die Antibiotika-Therapie eines Lungenabszesses in 75–90% der Patienten zur Ausheilung. Eine mögliche weitere Option zur Behandlung von Therapieversagern bieten intrapulmonale Drainagen. Die Katheter-Einlageverfahren sind vielfältig und umfassen das Einlegen unter Durchleuchtungs- oder CT-Kontrolle [362] (5). Die Erfolgsrate dieses Verfahrens ist sehr hoch, ein Pleuraempyem als Komplikation selten. Dabei ist darauf zu achten, dass die Drainage nicht durch gesundes Lungengewebe geführt werden darf. In der bisher größten Serie von 19 Patienten betrug die Erfolgsrate in Bezug auf die Drainage und Beherrschung der Sepsis 100%. Nur 3/19 (16%) der Patienten

mussten anschließend aufgrund von Pleuraverwachsungen operativ saniert werden [363] (4).

Die chirurgische Therapie hat nur noch zwei Indikationen: die chirurgische Sanierung von Komplikationen (pulmonale Blutung, Empyem durch Fistelbildung, konservativ nicht beherrschbare Sepsis) und die Entfernung großer, unter konservativer Therapie nicht schließender Resthöhlen.

16.5 Pseudo-Therapieversager durch nichtinfektiöse Lungenerkrankungen, die initial wie eine Pneumonie imponieren

Zu diesen gehören vor allem interstitielle Lungenerkrankungen wie die *Bronchiolitis obliterans* mit organisierender Pneumonie (BOOP) (wobei die BOOP durch Infektionserreger ausgelöst sein kann), die exogen-allergische Alveolitis, die Sarkoidose, die Histiocytosis X, die eosinophile Pneumonie sowie Lungenbeteiligungen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (SLE, rheumatoide Arthritis, M. Wegener u. a.). Des Weiteren sind maligne Erkrankungen, vor allem das bronchiolo-alveoläre Karzinom, die *Lymphangiosis carcinomatosa* sowie maligne Lymphome in Betracht zu ziehen. Darüber hinaus können eine Lungenstauung bzw. -überwässerung sowie ein Lungeninfarkt nach Lungenembolie vorliegen. Seltener sind durch Medikamente induzierte Alveolitiden (z. B. Amiodaron) [230] (5). Klinische Hinweise auf eine nichtinfektiöse Ursache umfassen: schleichende Verläufe, Husten ohne Auswurf, normale oder nur gering erhöhte Leukozytenzahl, Eosinophilie, extrapulmonale Manifestationen (z. B. renal) sowie diffuser Infiltratcharakter ohne Nachweis eines Bronchopneumogramms.

17 Besonderheiten der Therapie der CAP bei bekanntem Erreger

17.1 Legionellen

Eine legionist empfohlene Therapie bei einer Pneumonie durch Legionellen ist hochdosiertes parenterales Erythromycin. Diese Empfehlung fußt auf historischen Kollektiven, denn aufgrund der niedrigen Inzidenz gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine prospektiven randomisierten oder gar doppelblinden Studien [364] (5), [365] (5). In einer retrospektiven Analyse von 1551 Patienten mit CAP wurde in 71 Fällen eine Legionellenpneumonie diagnostiziert (5%). Alle diese Patienten erhielten Levofloxacin in einer Dosierung von 500–750 mg/d über 5 bis 10 Tage [366] (4). Die Heilungsrate betrug nach 14 Tagen 93%, keiner der Patienten starb. Aufgrund der hervorragenden In-vitro-Aktivität aller Fluorchinolone gegenüber Legionellen und dieser Studie sollte bei nachgewiesener Pneumonie durch Legionellen die hochdosierte Fluorchinolonthherapie als Alternative zur hochdosierten Erythromycintherapie in Betracht gezogen werden (5). Auch die neueren Makrolide besitzen eine hervorragende Aktivität in vitro gegenüber Legionellen und können, sofern sie als parenterale Zubereitung zur Verfügung stehen, zur Behandlung der Legionellenpneumonie eingesetzt werden [365] (5).

17.2 Chlamydien und Mykoplasmen

Im Gegensatz zur Infektion mit Legionellen stehen für Chlamydien und Mykoplasmen keine spezifischen Schnelltests zur Verfügung. Prospektive randomisierte Studien fehlen bei beiden

Ätiologien. In vitro sind Tetracycline, Makrolide, Azalide, Ketolide und Fluorchinolone wirksam. In einer ähnlich aufbereiteten Studie wie bei der Legionellose [366] (4) wurden auch die Daten für Mykoplasmen und Chlamydien analysiert und die Therapien mit 750 mg/d Levofloxacin über fünf Tage und 500 mg/d Levofloxacin über 10 Tage verglichen [367] (4). Beide Therapien waren gleich wirksam, wie auch in anderen randomisierten Studien, bei denen ein Makrolid geprüft worden war. Zur Länge der Therapie existieren ebenfalls keine Daten. In einer randomisierten offenen Studie wurde bei Pneumonie verursacht durch Chlamydien, Legionellen und/oder Mykoplasmen eine Einmalgabe von 1500 mg Azithromycin gegen die dreimalige Gabe von 500 mg verglichen [368] (2c). Die Heilungsrate war in beiden Gruppen gleich hoch, dennoch sollte aufgrund dieser einen Studie die empfohlene Dauer der Therapie bei Infektionen mit Mykoplasmen und Chlamydien nicht unterschritten werden.

17.3 Ambulant erworbener methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Beim Nachweis von MRSA aus respiratorischen Sekreten von Patienten mit CAP ist zwischen den häufigen nosokomial erworbenen Erregern und den in Deutschland bisher sehr seltenen, „echten“ ambulant erworbenen MRSA (c-MRSA – englisch für „community-acquired MRSA“) zu unterscheiden. Meist liegt eine nosokomiale Besiedlung nach einem vorhergehenden Krankenhausaufenthalt vor. Vor dem Beginn einer MRSA-wirksamen Therapie muss daher sorgfältig geprüft werden, ob es sich tatsächlich um den kausalen Erreger handelt (siehe Kap. 6). Es sollte zunächst ein Infektiologe oder klinisch versierter Mikrobiologe konsultiert werden.

Die Erreger „echter“ c-MRSA-Pneumonien sind genetisch von den nosokomialen Stämmen verschieden und verursachen schwere nekrotisierende Pneumonien durch die Produktion des Virulenzmerkmals Panton-Valentine-Leukozidin [369] (4), [370] (4), [371] (4). In Deutschland wurden diese Stämme ebenfalls nachgewiesen, sind als Erreger der CAP sehr selten und während eines Ausbruchs in Ostbayern beobachtet worden [372] (5).

Bei nachgewiesener MRSA-Pneumonie sollte nach Resistenztestung, die ja zu diesem Zeitpunkt vorliegen muss, in der Regel mit Vancomycin in Kombination mit Rifampicin oder Fosfomycin, oder alternativ mit dem Oxazolidinon Linezolid behandelt werden [373] (1b), [374] (1b). Bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren muss beachtet werden, dass das Wirkungsspektrum auch für gramnegative Bakterien beibehalten wird.

17.4 *Pseudomonas aeruginosa*

Bei einer gesicherten Pneumonie durch *P. aeruginosa* (insbesondere bei positiven Blutkulturen) wird eine Kombinationstherapie aus zwei pseudomonaswirksamen Antibiotika empfohlen, da Resistenzentwicklungen von *P. aeruginosa* unter einer Monotherapie beobachtet werden [317] (1b), [375] (1b).

Argumente für eine Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination sind:

- ein additiver bis synergistischer Effekt dieser Kombination in In-vitro-Abtötungskinetiken (Literatur bei [324] (1a)).
- In einer erst kürzlich publizierten Metaanalyse fand sich für Patienten mit einer Bakteriämie durch *P. aeruginosa* ein signi-

fikanter Überlebensvorteil für die mit einer Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination behandelten Patienten [324] (1a). Der Überlebensvorteil dieser Kombination bei Bakteriämien durch *P. aeruginosa* betrug OR 0,5 (CI 0,3–0,79). Der Anteil an pneumogener Bakteriämie durch *P. aeruginosa* lag in den zur Metaanalyse herangezogenen Studien zwischen 0 und > 50%. Das Ergebnis dieser Metaanalyse beruht jedoch hauptsächlich auf einer Studie [376] (4), die nach heutigen Kriterien methodisch unzulänglich ist.

- die vermehrte Resistenz von *P. aeruginosa* gegenüber Fluorchinolonen.

Argumente gegen eine Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination sind:

- der fehlende Überlebensvorteil einer Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination bei immunkompetenten Patienten mit Sepsis; die Beobachtung bezog sich auch auf eine Subgruppenanalyse mit *P. aeruginosa*-Sepsis [326] (1a). Diese Analyse stützte sich auf einen anderen Datensatz an klinischen Studien als die Metaanalyse von Safdar und Mitarb. [324] (1a).
- eine erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen (Nephro- und Ototoxizität) einer Betalaktam-Aminoglykosid-Kombination bei immunkompetenten Patienten mit Sepsis [326] (1a),
- die Notwendigkeit eines Drug-Monitorings.

Argumente für eine Betalaktam-Fluorchinolone-Kombination sind:

- der Nachweis eines Synergismus und additiver Effekte in In-vitro-Abtötungskinetiken (allerdings zum Teil auch Antagonismen) (Literatur bei [324] (1a))
- die gute Gewebepenetration der Fluorchinolone.

Argumente gegen eine Betalaktam-Fluorchinolone-Kombination sind:

- klinische Studien zu dieser Kombination fehlen.

Diese Empfehlungen haben den Grad D.

17.5 *Coxiella burnetii*

Infektionen mit *C. burnetii* sind erstmals in der Form des Q-Fiebers 1935 bei Schlachthofarbeitern beschrieben worden [377] (5). Weitere Manifestationsformen sind selbst limitierendes Fieber, Pneumonie, Hepatitis und Infektionen des ZNS. Es handelt sich um eine Zoonose (Schafe, Rinder, Katzen, Hunde und Tauben). *C. burnetii* kann außerhalb eines Organismus überleben, ist aber nur als Zellparasit vermehrungsfähig. Die Infektion tritt gehäuft epidemisch auf, zuletzt 2003 im Landkreis Soest, wo etwa 150 Menschen erkrankten. Ungefähr 1% der ambulant erworbenen Pneumonien sind Q-Fieber-Pneumonien [378] (5), der direkte Erregernachweis ist jedoch schwierig, so dass der Antikörpernachweis ausschlaggebend ist (s. Kap. 6). Die empfohlenen Antiinfektiva bei Q-Fieber-Pneumonie sind Tetracycline (z. B. Doxycyclin 2 × 100 mg) [377] (5), da eine Erythromycin-Resistenz beschrieben ist [379] (4) und die Patienten schneller entfiebern [380] (4). Alternativen sind die neueren Makrolide und/oder Azalide sowie Fluorchinolone ggf. in Kombination mit Rifampicin. Über eine Fluorchinolone-Resistenz durch Punktmutation ist bei *C. burnetii* berichtet worden [381] (4).

18 Prävention der CAP

18.1 Influenzavirus-Impfung

Die am weitesten verbreitete Influenza-Vakzine ist die Spaltvirus-Vakzine, sie enthält Hämagglutinin- und Neuraminidasebestandteile von drei jährlich auf der Basis der epidemiologischen Daten des Vorjahres neu zusammengestellten Influenzastämmen.

Als Marker für eine ausreichende Impfwirkung wird ein Hämagglutinin-hemmender Titer von ≥ 40 herangezogen. Auch wenn dieser Surrogat-Marker keineswegs in jedem Fall einen sicheren Impfschutz anzeigt, kommt es durch die Impfung zu einem protektiven Titer gegen Influenzavirus A und B in 70 bis 100% gesunder Erwachsener. Die Immunantwort bei älteren Patienten ist weniger gut und liegt bei 30 bis 70%. Eine doppelte Dosierung oder eine zusätzliche Boosterdosis des Impfstoffes führt zu einem mittleren Anstieg der IgG-Antikörper-Antwort um ca. 15% [382] (1a), [383] (1b), [384] (1b).

Die Impfstoffe mit inaktiviertem Virus sind gut verträglich und führen nur in ca. 6% der Fälle zu systemischen, unerwünschten Wirkungen. Diese Häufigkeit liegt dicht oberhalb derjenigen der Placebo-Gabe. In ca. 15 bis 20% der Fälle (ca. doppelt so hoch wie bei Placebo) kommt es zu leichtgradigen Lokalreaktionen [382] (1a), [383] (1b), [385] (1b).

In der neuesten Metaanalyse, die elf Studien mit 4088 Impfungen einschloss, waren ein Lebend- und ein inaktivierter Impfstoff gleich gut wirksam mit einer Schutzwirkung von 70 bis 80% gegenüber Kultur-positiver Influenza bei Personen im Alter von 1 bis 65 Jahren. Für ältere Personen liegt eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie vor [382] (1a), [383] (1b). In dieser Studie mit 1838 Personen über 60 Jahre ohne Hochrisiko-Morbidität führte eine Spaltvirus-Vakzine zu einer Schutzwirkung gegenüber einer serologisch nachgewiesenen Influenza in 50% der Fälle, einer klinisch manifesten Influenza in 47% der Fälle und gegenüber einer Kombination von beidem in 58% der Fälle. In einer Metaanalyse, die 20 Kohorten-Studien zwischen 1974 und 1992 umfasste [386] (1a), zeigte sich eine Schutzwirkung der Vakzine von 56% für respiratorische Erkrankungen, 53% für Pneumonien, 50% für die Hospitalisation und 68% für einen tödlichen Ausgang. Ähnliche Daten wurden von anderen Autoren mitgeteilt [387] (2b), [388] (2b). Die absolute Risikoreduktion ist dabei zwei- bis fünfmal höher bei Hochrisiko-Gruppen als bei gesunden älteren Personen.

Jährlich wiederholte Impfungen führen nicht zu einer verminderten Immunantwort bzw. Schutzwirkung [389] (2a). Ebenso kommt es nicht zu vermehrten unerwünschten Wirkungen.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) (in Übereinstimmung mit der STIKO) [390] (5) jährliche Influenza-Impfungen im Herbst für alle Personen mit einem erhöhten Risiko für Influenza-Komplikationen.

Diese umfassen vor allem:

- Alter > 60 Jahre
- Wohnsitz in einem Seniorenheim
- Chronische kardiale Erkrankung
- Chronische pulmonale Erkrankung

- Chronische Lebererkrankungen
- Chronische Nierenerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt
- Personen mit erhöhter Gefährdung durch erhöhte Exposition (z. B. medizinisches Personal)

Die Impfung erfolgt vorzugsweise intramuskulär. Zeitabstände zu anderen Impfungen müssen nicht eingehalten werden. Die einzigen Kontraindikationen bestehen in einer Hühnereiweiß-Allergie und bei Vorliegen einer akuten Infektion.

18.2 Pneumokokken-Impfung

Aktuell sind zwei Pneumokokken-Impfstoffe verfügbar. Es handelt sich zum einen um einen 23-valenten kapsulären Polysaccharid-Impfstoff, der etwa 90% aller Serotypen beinhaltet, die eine invasive Pneumokokkenerkrankung verursachen. Zum anderen ist ein 7-valenter Protein-Polysaccharid-Konjugat-Impfstoff verfügbar, der speziell bei Kleinkindern zur Anwendung kommt.

Insgesamt ist die Immunantwort auf den Polysaccharid-Impfstoff in jüngeren und älteren Populationen vergleichbar. Allerdings weisen 20% der älteren Population eine schlechte Immunantwort auf. Antikörper sind zwischen drei und zehn Jahre nach der Impfung nachweisbar. Ein „protektiver“ Antikörper-IgG-Spiegel oder andere Surrogat-Marker für effektive Impfungen gegen Pneumokokkenerkrankungen sind nicht bekannt. Allgemein gelten jedoch hohe Antikörperspiegel und die Ausbildung eines mindestens 4fachen Antikörperanstieges als Zeichen eines ausreichenden Impfschutzes [391] (4), [392] (4), [393] (4).

Lokalreaktionen sind etwas häufiger als bei der Influenza-Impfung, schwere systemische unerwünschte Reaktionen sind jedoch extrem selten [394] (4). Die Lokalreaktionen bestehen in einer leichten Schwellung und Rötung, diese können in bis zu 50% der Fälle auftreten, bilden sich jedoch rasch zurück.

Die Effektivität der Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung ist in fünf Metaanalysen bzw. Reviews untersucht worden [395] (1a), [396] (1a), [397] (1a). Leider weisen alle fünf Studien eine geringe Aussagekraft hinsichtlich des präventiven Effektes der Pneumokokken-Impfung in der älteren Population auf. Die Studien zeigen, dass der Polysaccharid-Impfstoff wirksam bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien verhindert, die Schutzwirkung beträgt ca. 70 bis 80% bei jungen gesunden Erwachsenen. In einer weiteren Metaanalyse konnte eine 42%-ige Reduktion des Risikos für eine gesicherte Pneumokokken-Pneumonie bei geimpften Personen > 55 Jahre demonstriert werden [398] (1a). Ebenso wurde eine Verminderung von invasiven Pneumokokkenerkrankungen durch resistente Erreger gezeigt [399] (4).

Demgegenüber ist nicht eindeutig gesichert, ob die Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung die Gesamtrate an Pneumonien reduzieren kann.

Anders als bei der Influenza-Impfung ist der Effekt einer Revakzination kaum untersucht. Lokale, überwiegend milde Reaktio-

nen sind bei Revakzinationen häufiger als bei Erstimpfungen, schwere unerwünschte Wirkungen sind unverändert selten.

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) (in Übereinstimmung mit der STIKO) [390] (5) regelmäßige Pneumokokkenschutzimpfungen für alle Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Pneumokokkenerkrankung. Risikofaktoren für eine Pneumokokkenerkrankung sind:

- Alter > 60 Jahre
- Wohnsitz in einem Seniorenheim
- Chronische kardiale Erkrankung
- Chronische pulmonale Erkrankung
- Chronische Lebererkrankungen
- Chronische Nierenerkrankungen
- Chronische zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenzen
- Diabetes mellitus
- Personen mit angeborenem oder erworbenem Immundefekt
- Liquorfistel
- Personen mit erhöhter Gefährdung durch erhöhte Exposition (z. B. medizinisches Personal)

Geimpft werden sollten darüber hinaus auch Personen vor Organtransplantation sowie elektiver Splenektomie. Die Impfung erfolgt vorzugsweise intramuskulär. Zeitabstände zu anderen Impfungen müssen nicht eingehalten werden. Eine Revakzination wird bei allen Risikopersonen empfohlen, überwiegend fünf bis zehn Jahre nach der Erstimpfung.

Kombinationsimpfung Influenza/Pneumokokken

Die Kombinationsimpfung hat sich in einer großen Studie an 259627 Personen mit einem Alter über 65 Jahre in Stockholm County als sehr effektiv in der Verminderung der Hospitalisationsrate aufgrund einer Influenzavirus-Infektion (46% Reduktion), einer Pneumonie (29% Reduktion), einer Pneumokokken-Pneumonie (36% Reduktion) sowie einer invasiven bakteriämischen Pneumokokken-Infektion (52% Reduktion) erwiesen. Ebenso konnte eine deutliche Reduktion der Letalität bei entsprechend geimpften Personen nachgewiesen werden (57% Reduktion) [400] (2b).

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A) eine regelmäßige Influenza- und Pneumokokken-Impfung bei Risikopersonen.

18.3 Sonstige präventive Maßnahmen

Die Arbeitsgruppe empfiehlt (Empfehlungsgrad A): Inhalatives Zigarettenrauchen ist als Risikofaktor bekannt [401] (2c). Aufgeben des Rauchens sollte daher angestrebt werden.

Für andere präventive Maßnahmen wie z. B. Antibiotikaprophylaxe, Gabe von Bakterienextrakten zur Immunmodulation sowie Spurenelemente konnte bisher kein Wirkungsnachweis erbracht werden. Eine Empfehlung kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

19 Pharmakoökonomische Bewertung der Evidenzlage zur CAP

Siebzug Millionen Deutsche sind GKV-versichert. Der Umfang ihrer medizinischen Versorgung wird – im niedergelassenen und stationären Bereich – durch das fünfte Sozialgesetzbuch (SGB V) bestimmt. Hiernach müssen Leistungen „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein.“ (§ 12 SGB V). Auch die vorliegende Leitlinie zur CAP strebt ein auf Wirtschaftlichkeit ausgerichtetes Management der Patienten an.

Eine irrationale Antibiotikatherapie kann Therapieversager und Resistenzen nach sich ziehen und damit hohe Folgekosten verursachen. Je günstiger die Therapieerfolge ausfallen, desto höher ist bei Behandlung der CAP der Nutzen für den Patienten und seine Lebensqualität, und desto geringer fallen grundsätzlich die Gesamtkosten der Therapie aus. Es ist daher sinnvoll, bei der Erarbeitung von klinischen Therapieempfehlungen auch pharmakoökonomische Studien heranzuziehen, in denen die Gesamtkosten der Therapie und Outcomes synoptisch analysiert werden, um auf dieser Grundlage kosteneffektive Therapien zu identifizieren.

Die aktuell vorhandene pharmakoökonomische Literatur kann die Erstellung einer Empfehlung nur bedingt unterstützen, da nur eine kleine Menge relevanter Therapieszenarien abgedeckt werden, kaum Head-to-Head-Vergleiche von in Deutschland konkurrierenden Therapien vorliegen, die Therapiebedingungen nicht auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, die untersuchten Patientengruppen keine validen Schlussfolgerungen für die Praxis zulassen oder die gewählte Methodik intransparent oder im Sinne des Auftraggebers der Studie ausgerichtet ist.

Im Folgenden werden daher einige grundsätzliche, für eine kosteneffektive Therapie aus der Literatur abgeleitete Erwägungen dargestellt.

Die Bewertung der Kosteneffektivität kann je nach Perspektive erheblich variieren. Für den niedergelassenen Arzt stehen Regressgefahr und damit die reinen Präparatekosten im Vordergrund. Die Verlagerung von Therapien ins Krankenhaus kann sein Richtgrößenvolumen gegebenenfalls entlasten und die „Wirtschaftlichkeit“ seiner Arzneimitteltherapie nach der Auslegung des Gesetzes optimieren. Der Krankenhausapotheker hat gegenüber der Verwaltung die Höhe des Arzneimittelbudgets zu verantworten und muss daher primär an einer Reduktion der Einkaufspreise und verabreichten Arzneimittelmengen interessiert sein. Die Verwaltung der Klinik strebt ein optimales Kosten-Vergütungsverhältnis an. Dieses kann im DRG-System auf verschiedenen Wegen realisiert werden. Der Krankenhausarzt unterstützt die Bemühungen der Verwaltungen um ein optimales Kosten-Vergütungsverhältnis und trägt vielfach die Mitverantwortung für die stationsbezogenen Antibiotikakosten. Die Krankenkassen sind an einer geringen Zahl von Krankenhauseinweisungen und einer kurzen Krankenhausverweildauer interessiert.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich verschiedene Ansatzpunkte zur Optimierung der Wirtschaftlichkeit.

Eine grundlegende Beeinflussung der Therapiekosten ist durch eine rationale Entscheidung über die Notwendigkeit einer Kran-

kenhauseinweisung möglich [402] (2c). Außerdem ist die Länge des Krankenhausaufenthaltes kostenbestimmend. In praxi treten hierbei zwischen verschiedenen Regimen jedoch kaum Unterschiede auf, bzw. sie sind nicht signifikant, wurden nicht auf Signifikanz getestet oder die Signifikanztestungen wurden nicht publiziert. Aufenthalte auf Intensivstation können die Kosten eines Krankenhausaufenthaltes weiter in die Höhe treiben [403] (4). Der Verzicht auf eine weitere Hospitalisierung von Niedrigrisikopatienten nach Umstellung von intravenöser auf perorale Therapie ist nach den Ergebnissen vieler Studien kostensparend [281] (4), [404] (4). Die meisten Untersuchungen dieser Art stammen jedoch aus den USA, wo die Nachsorge der Patienten teils anders gestaltet ist und die Ergebnisse somit nicht automatisch auf Deutschland übertragen werden können. Unabhängig davon können jedoch kostenintensive Komplikationen wie eine Venenkathetersepsis durch eine frühzeitige Entlassung vermieden werden.

In vielen Studien – leider meist nur mäßiger Qualität – konnte gezeigt werden, dass die Einhaltung von Leitlinien, oft in Verbindung mit der Einrichtung eines infektiologischen Beratungsangebots, die Antibiotika- und Applikationskosten bei gleichbleibender Therapiequalität senkt [405] (4), [406] (4), [407] (2b), [408] (2b), [409] (2b), [410] (4). Es gibt jedoch Patientengruppen, bei denen die Einhaltung von Leitlinien die Arzneimittelkosten erhöht [3] (2c), [411] (4).

Hilfreich bei der Kostenkontrolle ist auch die Einrichtung und Einhaltung von standardisierten Entscheidungswegen bzw. klinischen Behandlungspfaden („critical pathways“). Sie können die Krankenhausverweildauer und Antibiotikatherapie verkürzen und die Anzahl verabreichter Antibiotika verringern [14] (1b).

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine Sequenztherapie zu früheren Entlassungen führt [283] (1b), [271] (1b), [412] (1b). In den meisten Studien wurde jedoch nicht überprüft, ob und wie der Patient nach Entlassung therapiert wird. Einzelne Studien deuten auf eine verlängerte Nachbehandlung hin, wenn die Krankenhausverweildauer kürzer ist [413] (2b). Somit werden die Kosten im ambulanten Bereich erhöht und parallel hierzu die Kosten der Behandlung im Krankenhaus gesenkt [414] (4). Eine Monotherapie kann unter der Voraussetzung eines gleichen Outcomes zu niedrigeren Kosten führen und sollte bei leichteren Verläufen der CAP im ambulanten Bereich empfohlen werden [415] (2b).

Wo möglich sollte auch eine Fokussierung auf wenige (in Leitlinien empfohlene) Präparate stattfinden. Sie verbessert im Krankenhaus die Einkaufskonditionen und senkt damit die Arzneimittelkosten. Im niedergelassenen Bereich erleichtert die Einrichtung einer „Hausapotheke“ in der Praxissoftware auf der Basis von Leitlinienempfehlungen und der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses den Überblick über die verfügbaren, preiswertesten Präparate und hilft Regresse zu vermeiden.

Dabei lohnt sich ein Preisvergleich zwischen wirkstoffgleichen Präparaten. Ein vermehrter Einsatz von Generika hilft damit insbesondere dem niedergelassenen Arzt, ohne Qualitätseinbußen die Therapiekosten zu senken [416] (5). Wählt er selbst eines der preiswertesten Präparate aus, verhindert er außerdem, dass der Apotheker gemäß seiner gesetzlichen Pflicht das verschrie-

bene Präparat substituiert und damit möglicherweise die Compliance beeinträchtigt wird.

Aus verschiedenen Indikationsbereichen existieren Hinweise auf die kostenreduzierende Wirkung einer guten Patientencompliance. Die korrekte Einnahme von Antibiotika scheint Rückfällen und Resistenzbildung vorzubeugen [417] (5), [418] (5), [419] (4), [420] (3b), [421] (1b), [422] (2b), [423] (1b), [424] (2b). Eine Reduktion der Therapiedauer kann bei gleichem Therapieerfolg die Kosten senken [423] (1b). Das gleiche gilt für den bevorzugten Einsatz von Antibiotika, bei denen eine niedrige Verabreichungsfrequenz erforderlich ist.

Wo immer möglich, sollte auf die kostenintensive intravenöse Gabe von Antibiotika zugunsten einer peroralen Gabe verzichtet werden [424] (2b), [425] (4). Von Interesse ist auch die nähere Betrachtung der finanziellen Verantwortung und des Sozialstatus des Patienten. Die erhöhte finanzielle Verantwortung, z. B. im Rahmen von HMO-Modellen, veranlasst Ärzte nicht zwangsläufig, einen übermäßigen Gebrauch von Antibiotika – auch bei viralen Atemwegsinfektionen – zu reduzieren [426] (4). Ein niedriger Sozialstatus führt zu höheren Krankenhauskosten [427] (2c). Selbst bei gleichem Schweregrad und gleichen Outcomes findet man eine längere Krankenhausverweildauer bei sozial schwachen Patienten, da sich hierbei die Nachbehandlung schwierig gestaltet.

20 Anhang

20.1 Autoren der Leitlinie

Herr Prof. Dr. med. Gert Höffken (federführend), Sprecher für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Medizinische Klinik I, Fachkrankenhaus Coswig
E-mail: gert.hoeffken@uniklinikum-dresden.de

Herr Prof. Dr. med. Joachim Lorenz, Sprecher für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie e. V. Kreiskrankenhaus Lüdenscheid, Abt. Innere II
E-mail: Innere2@kkh-luedenscheid.de

Herr Prof. Dr. med. Winfried Kern, Sprecher für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. Medizinische Uniklinik Freiburg Infektiologie Abt. Innere Medizin II
E-mail: kern@medizin.ukl.uni-freiburg.de

Herr Prof. Dr. med. Tobias Welte, Sprecher für das Kompetenz-Netzwerk CAPNETZ Deutschland e. V. Medizinische Hochschule Hannover Zentrum Innere Medizin – Abt. Pneumologie
E-mail: welte.tobias@mh-hannover.de

Herr PD Dr. med. Torsten Bauer
Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin
Bergmannsheil Klinikum d. Ruhruniversität, Bochum

Herr Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff
Medizinische Klinik III
Universitätsklinik Lübeck

Frau Dr. rer. nat. Eva Dietrich
Dezernat 4, Abteilung Arzneimittel
Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin

Herr Prof. Dr. med. Santiago Ewig
Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Infektiologie
Augusta-Kranken-Anstalt, Bochum

Frau Prof. Dr. med. Petra Gastmeier
Institut f. Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover

Frau Dr. med. Beatrice Grabein
Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und
Med. Mikrobiologie
Außenstelle Großhadern, München

Frau PD Dr. med. Elke Halle
Institut für Mikrobiologie und Hygiene
Charité Universitätsmedizin, Berlin

Herr Martin Kolditz (Sekretär)
Medizinische Klinik und Poliklinik I, Bereich Pneumologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Herr Prof. Dr. med. Reinhard Marre
Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Universitätsklinikum Ulm

Herr Dr. med. Helmut Sitter
Institut für Theoretische Chirurgie
Klinikum Lahnberge-Philipps-Universität, Marburg

20.2 Zur Konsensuskonferenz eingeladene und vertretene* Fachgesellschaften und Einrichtungen

- Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der gesetzlichen Krankenkassen/Bonn,
- Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands Hausärzteverband e.V. BDA/Köln*,
- Berufsverband der Pneumologen e.V., BDP Dachverband der Landesverbände der Pneumologen Deutschlands/Heidenheim*,
- Berufsverband Deutscher Internisten e.V. (BDI)/Wiesbaden*,
- Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS)/Bonn,
- Deutsche Atemwegsliga e.V./Bad Lippspringe*,
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) e.V./Düsseldorf*,
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie DGHM e.V./Würzburg*,
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) e.V./Wiesbaden*,
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) e.V./Leipzig*,
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- + Notfallmedizin (DIVI) e.V./München*,
- Medizinischer Dienst der Spitzenverbände MDS/Essen,
- Patientenliga Atemwegserkrankungen/Dienheim

20.3 Teilnehmer der Konsensuskonferenz stimmberechtigte Teilnehmer:

- Herr Dr. med. A. Altiner, Düsseldorf, für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands Hausärzteverband e.V.
- Herr PD Dr. med. T. Bauer, Bochum, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Frau Prof. Dr. med. V. Braun, Berlin, für die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands Hausärzteverband e.V.
- Herr Prof. Dr. med. K. Dalhoff, Lübeck, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Frau Dr. rer. nat. E. Dietrich, Berlin, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Herr Dr. med. J. Eller, Berlin, für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
- Frau Prof. Dr. med. P. Gastmeier, Hannover, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Herrn Prof. Dr. med. H. Geiss, Heidelberg, für die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
- Frau Dr. med. B. Grabein, München, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Frau PD Dr. med. E. Halle, Berlin, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Herr Dr. med. Th. Hering, Berlin, für den Berufsverbandes der Pneumologen
- Herr Prof. Dr. med. G. Höffken, Dresden, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Frau Dr. med. S. Huggett, Hamburg, für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
- Herr Prof. Dr. med. W. Kern, Freiburg i. Br., für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Herr Prof. Dr. med. H. Lode, Berlin, für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie und das Kompetenznetzwerk CAP-NETZ
- Herr Prof. Dr. med. J. Lorenz, Lüdenscheid, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Herr Prof. Dr. med. R. Marre, Ulm, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe
- Herr PD Dr. med. F. Martens, Berlin, für die Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) und Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
- Herr PD Dr. med. R. Reinert, Aachen, für die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
- Herr Dr. med. R. Sauer, Ulm, für das Kompetenznetzwerk CAP-NETZ
- Herrn Dr. med. V. Schlegel, Teuchern, für den Berufsverband Deutscher Internisten
- Herr Prof. Dr. med. H. Seifert, Köln, für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
- Herr Prof. Dr. med. T. Welte, Hannover, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe

Kriterium	Punkte
Alter	Alter (Jahre)
weibliches Geschlecht	- 10
Herkunft aus einem Pflegeheim	10
Komorbidität	
neoplastisch	30
hepatisch	20
kongestive Herzinsuffizienz	10
zerebrovaskuläre Erkrankungen	10
renal	10
Vitalfunktionsstörungen	
Bewusstseinstörung	20
Atemfrequenz ≥ 30 /min	20
systolischer Blutdruck < 90 mm Hg	20
Temperatur < 35 or ≥ 40 °C	15
Tachykardie ≥ 125 Schläge/min	10
Laborwerte	
Harnstoff-N ≥ 11 mmol/L	20
Natrium < 130 mmol/L	20
Glukose ≥ 250 mg/dL	10
Hämatokrit < 30 %	10
Röntgen-Aufnahme	
Pleuraerguss	10
Oxygenierung	
arterieller pH $< 7,35$	30
PaO ₂ < 60 mm Hg	10
SaO ₂ < 90 %	10

Punktescore:

Risikoklasse I – Alter < 50 Jahre, keine Komorbidität, keine Vitalfunktionsstörung

Risikoklasse II – weniger 71 Punkte

Risikoklasse III – 71 – 90 Punkte

Risikoklasse IV – 91 – 130 Punkte

Risikoklasse V – > 130 Punkte

Moderation der Konferenz:

- Herr Dr. med. H. Sitter, Marburg, für die Arbeitsgemeinschaft für Medizinische Wissenschaftliche Fachgesellschaften AWMF

Protokollführer:

- Herr M. Kolditz, Dresden, für die Leitlinien-Arbeitsgruppe (Sekretär)

20.4 „Pneumonia severity index“ (PSI)

nach [209] (2c)

20.5 Abkürzungsverzeichnis

AECB	Akute Exazerbation einer chronischen obstruktiven Bronchitis
ATS	American Thoracic Society
ATS-Score	Score zur Identifizierung einer schweren CAP, s. Tab. 14
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CAP	Ambulant erworbene Pneumonie (engl. „community-acquired pneumonia“)
aCAP	ambulant erworbene Pneumonie, die nach Risiko-

hCAP	kostratifizierung ambulant behandelt werden kann (ambulante CAP) ambulant erworbene Pneumonie, die nach Risikostratifizierung im Krankenhaus auf Normalstation behandelt werden soll (hospitalisierte CAP)
sCAP	ambulant erworbene Pneumonie, die nach Risikostratifizierung unter intensiver Überwachung behandelt werden soll (schwere CAP)
CDC	Centers for Disease Control, Atlanta, USA
c-MRSA	ambulant erworbener Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (engl. „community-acquired MRSA“)
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung (engl. „chronic obstructive pulmonary disease“)
CRB-65	Score zur Risikostratifizierung der CAP in der Arztpraxis (die Akronyme stehen für confusion , respiratory rate , blood pressure , Alter ≥ 65 Jahre), s. Tab. 12
CURB	Score zur Risikostratifizierung der CAP in der Notaufnahme (die Akronyme stehen für confusion , Urea-N [Harnstoff-N], respiratory rate , blood pressure), s. Tab. 12
CT	Computertomographie
DIF	Direkter Immunfluoreszenztest
EIA	Enzym-Immuno-Assay
ESBL	engl. „extended spectrum β -lactamases“
FEV1	forciertes Expirationsvolumen in 1 Sekunde
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMO-Modell	engl. Für „Health Maintenance Organisation“: Organisationen, bei denen Versicherte durch Einschreibung ein definiertes Leistungspaket zur medizinischen Versorgung mit Basis- und ergänzenden Behandlungsangeboten sowie Versicherungsschutz erhalten
ICT	Immunchromatografischer Schnelltest
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ITS	Intensivstation
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin- (Oxacillin-) resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NAT	Nukleinsäure-Amplifikations-Technik
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl.: „polymerase chain reaction“)
PSI	engl. „pneumonia severity index“, s. Kap. 20.4
SARS	Schweres akutes respiratorisches Syndrom (engl.: „severe acute respiratory syndrome“)

Literatur

- 1 Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM et al. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (7): 955–963
- 2 Dean NC, Silver MP, Bateman KA et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001; 110 (6): 451–457
- 3 Gleason PP, Kapoor WN, Stone RA et al. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1997; 278 (1): 32–39
- 4 Al Eidan FA, McElnay JC, Scott MG et al. Use of a treatment protocol in the management of community-acquired lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (3): 387–394
- 5 Brown RB, Iannini P, Gross P et al. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003; 123 (5): 1503–1511
- 6 Lorenz W, Ollenschläger G. Das Leitlinien-Manual. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2001; 95 (Suppl 1): 1–84
- 7 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment, initial therapy, and prevention: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711–1725
- 8 Tablan OC, Anderson LJ, Besser R et al. Guidelines for preventing health-care – associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-3): 1–36
- 9 Toubes E, Singh K, Yin D et al. Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does antimicrobial choice make a difference? *Clin Infect Dis* 2003; 36 (6): 724–730
- 10 Worth G, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2003; 56 (11): 704–738
- 11 Dalhoff K, Ewig S, Höffken G et al. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Pneumonien bei erworbenem Immundefizit. *Pneumologie* 2003; 56 (12): 807–831
- 12 Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998; 4 (11): 1241–1243
- 13 Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2002. 6.2 ed. 2004
- 14 Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283 (6): 749–755
- 15 Center for Disease Control and Prevention. Introduction to Table V. Premature deaths, monthly mortality, and monthly physician contacts – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 556–561
- 16 Marston BJ, Plouffe JF, File Jr TM et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157 (15): 1709–1718
- 17 Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275 (2): 134–141
- 18 Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. 4 ed. 2004
- 19 Welte T, Marre R, Suttrop N. Das Kompetenznetzwerk Ambulant erworbene Pneumonie (CAPNETZ). Ein erster Zwischenbericht. *Internist (Berl)*, 2004
- 20 Nowak D, Dietrich ES, Oberender P et al. Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie* 2004; 58: 837–844
- 21 Fang GD, Fine M, Orloff J et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69: 307–316
- 22 Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56 (4): 296–301
- 23 Ruiz M, Ewig S, Marcos MA et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: Impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397–405
- 24 El Solh AA, Sikka P, Ramadan F et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (3 Pt 1): 645–651
- 25 Arancibia F, Bauer TT, Torres A et al. Community-acquired Pneumonia caused by Gram-negative bacteria: Incidence and risk and prognosis. *Eur Respir J* 1999; 14 (Suppl. 30): 419s–419s
- 26 Bartlett JG, Mundy LM. Community-Acquired Pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333 (24): 1618–1624
- 27 Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (8): 1141–1154
- 28 Finch RG, Woodhead MA. Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Drugs* 1998; 55: 31–45
- 29 Macfarlane JT, Colville A, Guion A et al. Prospective study of aetiology and outcome of adults lower-respiratory-tract infection in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514
- 30 Macfarlane JT, 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: 109–114
- 31 Höffken G, Steinhoff D, Lode H et al. Ätiologie von ambulant erworbenen Pneumonien bei älteren Menschen. *Chemotherapie J* 1995; 4: 13–19
- 32 Lim WS, Macfarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 18 (2): 362–368
- 33 Ewig S, Torres A, Marcos MA et al. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 20 (5): 1254–1262
- 34 Allewelt M, Steinhoff D, Rahlwes M et al. Wandel im Erregerspektrum ambulant-erworbener Pneumonien (1982–1992). *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122 (34–35): 1027–1032
- 35 Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (6): 1908–1914
- 36 Leroy O, Santre C, Beuscart C et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21 (1): 24–31
- 37 Rello J, Bodi M, Mariscal D et al. Microbiological Testing and Outcome of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2003; 123 (1): 174–180
- 38 Rello J, Catalan M, Diaz E et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28 (8): 1030–1035
- 39 Clavo-Sanchez AJ, Giron-Gonzalez JA, Lopez-Prieto D et al. Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A multicenter study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052–1059
- 40 Lück PC, Lobeck G, Stenzel G et al. [Legionella pneumonia after travel to Mediterranean countries]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1994; 88 (5–6): 433–436
- 41 Garcia-Ordóñez MA, Garcia-Jimenez JM, Paez F et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20 (1): 14–19
- 42 Woodhead M. Pneumonia in the elderly. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34 Suppl A: 85–92
- 43 Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (5): 1450–1455
- 44 Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18 (12): 852–858
- 45 Arancibia F, Ewig S, Martinez JA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: Causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154–160
- 46 Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 31 (2): 422–425
- 47 Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. *Diagno-*

- sis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (7): 1730–1754
- 48 Arancibia F, Bauer TT, Ewig S et al. Community-acquired Pneumonia caused by Gram-negative bacteria: Incidence and risk and prognosis. *Arch Intern Med* 2002; 162 (16): 1849–1858
- 49 Dahmash NS, Chowdhury MN. Re-evaluation of pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a prospective study. *Thorax* 1994; 49 (1): 71–76
- 50 Ruiz M, Ewig S, Torres A et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 923–929
- 51 Torres A, Serra BJ, Ferrer A et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144 (2): 312–318
- 52 Roux A de, Marcos MA, Garcia E et al. Viral Community-Acquired Pneumonia in Nonimmunocompromised Adults. *Chest* 2004; 125 (4): 1343–1351
- 53 Robertson L, Caley JP, Moore J. Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet* 1958; 2 (7040): 233–236
- 54 Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999; 103 (2): 409–413
- 55 Henriques B, Kalin M, Ortqvist A et al. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000; 182 (3): 833–839
- 56 Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (6): 797–805
- 57 Pallares R, Linares J, Vadillo M et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333: 474–480
- 58 Yu VL, Chiou CC, Feldman C et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (2): 230–237
- 59 Feikin DRJ, Schuchat A, Kolczak M et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. *Am J Public Health* 2000; 90 (2): 223–229
- 60 Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M et al. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 61–68
- 61 Reinert RR, Al Lahham A, Lutticken R et al. Characterization of clinical *Streptococcus pneumoniae* strains from Germany with decreased susceptibility to fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (6): 1015–1018
- 62 Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (2): 229–246
- 63 Sahn DF, Jones ME, Hickey ML et al. Resistance surveillance of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in Asia and Europe, 1997–1998. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (4): 457–466
- 64 Reinert RR, Rodloff AC, Halle E et al. Antibacterial resistance of community-acquired respiratory tract pathogens recovered from patients in Germany and activity of the Ketolide Telithromycin: results from the PROTEKT surveillance study (1999–2000). *Chemotherapy* 2004; 50 (3): 143–151
- 65 Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ et al. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bericht über die Ergebnisse einer multizentrischen Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahre 2001. Bonn: Antiinfectives Intelligence, 2003
- 66 Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (2): 613–615
- 67 Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P et al. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (4): 1008–1011
- 68 Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin monotherapy. *Chest* 2000; 118 (6): 1839–1840
- 69 Kays MB, Wack MF, Smith DW et al. Azithromycin treatment failure in community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolides by a 23S rRNA mutation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43 (2): 163–165
- 70 Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346 (8): 630–631
- 71 Lonks JR, Garau J, Gomez L et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (5): 556–564
- 72 Kerkhoven D van, Peetermans WE, Verbist L et al. Breakthrough pneumococcal bacteraemia in patients treated with clarithromycin or oral beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (3): 691–696
- 73 Descheemaeker P, Chapelle S, Lammens C et al. Macrolide resistance and erythromycin resistance determinants among Belgian *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (2): 167–173
- 74 Johnson DM, Sader HS, Fritsche TR et al. Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47 (1): 373–376
- 75 Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346 (10): 747–750
- 76 Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347 (1): 65–67
- 77 Anderson KB, Tan JS, File Jr TM et al. Emergence of levofloxacin-resistant pneumococci in immunocompromised adults after therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (3): 376–381
- 78 Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 Suppl S1: 25–37
- 79 Canton R, Morosini M, Enright MC et al. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (6): 944–952
- 80 Johnson AP, Sheppard CL, Harnett SJ et al. Emergence of a fluoroquinolone-resistant strain of *Streptococcus pneumoniae* in England. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (6): 953–960
- 81 Mauch H, Wagner J, Marklein G et al. MIQ 7 Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik – Infektionen der tiefen Atemwege. Teil 1 ed. Urban und Schwarzenberg, 1999
- 82 Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50 (6): 339–344
- 83 Geckler RW, Gremillion DH, McAllister CK et al. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J Clin Microbiol* 1977; 6 (4): 396–399
- 84 Roson B, Carratala J, Verdager R et al. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (4): 869–874
- 85 Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (2): 385–421
- 86 Theerthakarai R, El Halees W, Ismail M et al. Nonvalue of the Initial Microbiological Studies in the Management of Nonsevere Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2001; 119 (1): 181–184
- 87 Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK et al. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest* 1995; 108 (4): 932–936
- 88 Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001; 95 (1): 78–82

- ⁸⁹ Lentino JR, Lucks DA. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 1987; 25 (5): 758–762
- ⁹⁰ Dominguez JA, Matas L, Manterola JM et al. Comparison of radioimmunoassay and enzyme immunoassay kits for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (6): 1627–1629
- ⁹¹ Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC et al. Evaluation of the Immunochromatographic Binax NOW Assay for Detection of Streptococcus pneumoniae Urinary Antigen in a Prospective Study of Community-Acquired Pneumonia in Spain. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (3): 286–292
- ⁹² Dominguez J, Gali N, Blanco S et al. Detection of Streptococcus pneumoniae Antigen by a Rapid Immunochromatographic Assay in Urine Samples. *Chest* 2001; 119 (1): 243–249
- ⁹³ Smith MD, Derrington P, Evans R et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (7): 2810–2813
- ⁹⁴ Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003; 21 (2): 209–214
- ⁹⁵ Ishida T, Hashimoto T, Arita M et al. A 3-Year prospective study of a urinary antigen-detection for *Streptococcus pneumoniae* in community acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10: 359–363
- ⁹⁶ Murdoch DR, Laing RT, Mills GD et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (10): 3495–3498
- ⁹⁷ Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (1): 153–154
- ⁹⁸ Edelstein PH, Meyer RD, Finegold SM. Laboratory diagnosis of Legionnaires' disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 (2): 317–327
- ⁹⁹ Zuravleff JJ, Yu VL, Shonnard JW et al. Diagnosis of Legionnaires' disease. An update of laboratory methods with new emphasis on isolation by culture. *JAMA* 1983; 250 (15): 1981–1985
- ¹⁰⁰ Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (9): 1162–1170
- ¹⁰¹ Helbig JH, Uldum SA, Bernander S et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (2): 838–840
- ¹⁰² Dowell SF, Garman RL, Liu G et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (5): 824–825
- ¹⁰³ Kashuba AD, Ballow CH. Legionella urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 24 (3): 129–139
- ¹⁰⁴ Wever PC, Yzerman EP, Kuijper EJ et al. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (7): 2738–2739
- ¹⁰⁵ Helbig JH, Uldum SA, Luck PC et al. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J Med Microbiol* 2001; 50 (6): 509–516
- ¹⁰⁶ Guerrero C, Toldos CM, Yague G et al. Comparison of diagnostic sensitivities of three assays (Bartels enzyme immunoassay [EIA], Biotest EIA, and Binax NOW immunochromatographic test) for detection of Legionella pneumophila serogroup 1 antigen in urine. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (1): 467–468
- ¹⁰⁷ Yzerman EP, Den Boer JW, Lettinga KD et al. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (9): 3232–3236
- ¹⁰⁸ Kessler HH, Reinthaler FF, Pschaid A et al. Rapid detection of Legionella species in bronchoalveolar lavage fluids with the EnviroAmp Legionella PCR amplification and detection kit. *J Clin Microbiol* 1993; 31 (12): 3325–3328
- ¹⁰⁹ Weir SC, Fischer SH, Stock F et al. Detection of Legionella by PCR in respiratory specimens using a commercially available kit. *Am J Clin Pathol* 1998; 110 (3): 295–300
- ¹¹⁰ Cloud JL, Carroll KC, Pixton P et al. Detection of Legionella species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. *J Clin Microbiol* 2000; 38 (5): 1709–1712
- ¹¹¹ Murdoch DR, Anderson TP, Beynon KA et al. Evaluation of a PCR Assay for Detection of Streptococcus pneumoniae in Respiratory and Non-respiratory Samples from Adults with Community-Acquired Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (1): 63–66
- ¹¹² Reischl U, Linde HJ, Lehn N et al. Direct detection and differentiation of Legionella spp. and Legionella pneumophila in clinical specimens by dual-color real-time PCR and melting curve analysis. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (10): 3814–3817
- ¹¹³ Templeton KE, Scheltinga SA, Sillekens P et al. Development and clinical evaluation of an internally controlled, single-tube multiplex real-time PCR assay for detection of Legionella pneumophila and other Legionella species. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (9): 4016–4021
- ¹¹⁴ Welti M, Jatón K, Altwegg M et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45 (2): 85–95
- ¹¹⁵ Kallings I, Nordstrom K. The pattern of immunoglobulins with special reference to IgM in Legionnaires' disease patients during a 2 year follow-up period. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 1983; 255 (1): 27–32
- ¹¹⁶ Monforte R, Estruch R, Vidal J et al. Delayed seroconversion in Legionnaire's disease. *Lancet* 1988; 2 (8609): 513
- ¹¹⁷ Plouffe JF, File Jr TM, Breiman RF et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (5): 1286–1291
- ¹¹⁸ Boswell TC, Marshall LE, Kudesia G. False-positive legionella titres in routine clinical serology testing detected by absorption with campylobacter: implications for the serological diagnosis of legionnaires' disease. *J Infect* 1996; 32 (1): 23–26
- ¹¹⁹ Musso D, Raoult D. Serological cross-reactions between Coxiella burnetii and Legionella micdadei. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4 (2): 208–212
- ¹²⁰ Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001; 110 (1): 41–48
- ¹²¹ Ieven M, Goossens H. Relevance of nucleic acid amplification techniques for diagnosis of respiratory tract infections in the clinical laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10 (2): 242–256
- ¹²² Ponka A, Ponka T, Sarna S et al. Questionable specificity of lipid antigen in the Mycoplasma pneumoniae complement fixation test in patients with extrapulmonary manifestations. *J Infect* 1981; 3 (4): 332–338
- ¹²³ Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T et al. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11 (3): 217–223
- ¹²⁴ Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis* 1996; 23 (4): 671–682
- ¹²⁵ Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SeroMP IgA with four other commercial assays for serodiagnosis of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40 (1–2): 21–25
- ¹²⁶ Ieven M, Ursi D, Bever H van et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae by two polymerase chain reactions and role of M. pneumoniae in acute respiratory tract infections in pediatric patients. *J Infect Dis* 1996; 173 (6): 1445–1452
- ¹²⁷ Abele-Horn M, Busch U, Nitschko H et al. Molecular approaches to diagnosis of pulmonary diseases due to Mycoplasma pneumoniae. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (2): 548–551
- ¹²⁸ Dorigo-Zetsma JW, Zaai SA, Wertheim-van Dillen PM et al. Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection in children. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (1): 14–17
- ¹²⁹ Dorigo-Zetsma JW, Verkooyen RP, Helden HP van et al. Molecular detection of Mycoplasma pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J Clin Microbiol* 2001; 39 (3): 1184–1186
- ¹³⁰ Loens K, Ieven M, Ursi D et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae by real-time nucleic acid sequence-based amplification. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (9): 4448–4450

- ¹³¹ Ursi D, Dirven K, Loens K et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples by real-time PCR using an inhibition control. *J Microbiol Methods* 2003; 55 (1): 149 – 153
- ¹³² Templeton KE, Scheltinga SA, Graffelman AW et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (9): 4366 – 4371
- ¹³³ Loens K, Ursi D, Goossens H et al. Molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (11): 4915 – 4923
- ¹³⁴ Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R et al. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2: ii59 – ii66
- ¹³⁵ Tompkins LS, Schachter J, Boman J et al. Collaborative multidisciplinary workshop report: detection, culture, serology, and antimicrobial susceptibility testing of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 3: S460 – S461
- ¹³⁶ Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (11): 1405 – 1433
- ¹³⁷ Dowell SF, Peeling RW, Boman J et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001; 33 (4): 492 – 503
- ¹³⁸ Dowell J, Pitkethly M, Bain J et al. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51 (464): 200 – 205
- ¹³⁹ Reischl U, Lehn N, Simnacher U et al. Rapid and standardized detection of *Chlamydia pneumoniae* using LightCycler real-time fluorescence PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22 (1): 54 – 57
- ¹⁴⁰ Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA et al. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811 – 838
- ¹⁴¹ Schrag SJ, Pena C, Fernandez J et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286 (1): 49 – 56
- ¹⁴² Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (6): 752 – 760
- ¹⁴³ Diehr P, Wood RW, Bushyhead J et al. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough – a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984; 37 (3): 215 – 225
- ¹⁴⁴ Gennis P, Gallagher J, Falvo C et al. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989; 7 (3): 263 – 268
- ¹⁴⁵ Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990; 113 (9): 664 – 670
- ¹⁴⁶ Melbye H, Straume B, Aasebo U et al. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10 (3): 226 – 233
- ¹⁴⁷ Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278 (17): 1440 – 1445
- ¹⁴⁸ Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med* 1999; 159 (10): 1082 – 1087
- ¹⁴⁹ Schilling RS, Hughes JP, Dingwall-Fordyce I. Disagreement between observers in an epidemiological study of respiratory disease. *Br Med J* 1955; 4905: 65 – 68
- ¹⁵⁰ Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988; 1 (8590): 873 – 875
- ¹⁵¹ Emerman CL, Dawson N, Speroff T et al. Comparison of physician judgment and decision aids for ordering chest radiographs for pneumonia in outpatients. *Ann Emerg Med* 1991; 20 (11): 1215 – 1219
- ¹⁵² Heckerling PS. The need for chest roentgenograms in adults with acute respiratory illness. Clinical predictors. *Arch Intern Med* 1986; 146 (7): 1321 – 1324
- ¹⁵³ Metlay JP, Schulz R, Li YH et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997; 157 (13): 1453 – 1459
- ¹⁵⁴ Melbye H, Dale K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol* 1992; 33 (1): 79 – 81
- ¹⁵⁵ Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154 (23): 2729 – 2732
- ¹⁵⁶ Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 1998; 316 (7135): 906 – 910
- ¹⁵⁷ Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278 (11): 901 – 904
- ¹⁵⁸ Gonzales R, Steiner JF, Lum A et al. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 1999; 281 (16): 1512 – 1519
- ¹⁵⁹ Macfarlane J, Holmes W, Gard P et al. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 2002; 324 (7329): 91 – 94
- ¹⁶⁰ Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 874 – 880
- ¹⁶¹ Monto AS, Fleming DM, Henry D et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999; 180 (2): 254 – 261
- ¹⁶² Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283 (8): 1016 – 1024
- ¹⁶³ Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355 (9218): 1845 – 1850
- ¹⁶⁴ Monto AS, Webster A, Keene O. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 Suppl B: 23 – 29
- ¹⁶⁵ Ohmit SE, Moler FW, Monto AS et al. Ribavirin utilization and clinical effectiveness in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Clin Epidemiol* 1996; 49 (9): 963 – 967
- ¹⁶⁶ Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A et al. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618 – 1623
- ¹⁶⁷ Rohde G, Wiethage A, Borg I et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization – a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37 – 42
- ¹⁶⁸ Chodosh S, McCarty J, Farkas S et al. Randomized, double-blind study of ciprofloxacin and cefuroxime axetil for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (4): 722 – 729
- ¹⁶⁹ Angrill J, Celis R, Arancibia F et al. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: prevalence and comparison of diagnostic techniques. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Ref Type Abstract* 1999; 159 (3): A559 – A559
- ¹⁷⁰ Blasi F, Damato S, Cosentini R et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57 (8): 672 – 676
- ¹⁷¹ Beaty CD, Grayston JT, Wang SP et al. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144 (6): 1408 – 1410
- ¹⁷² Blasi F, Legnani D, Lombardo VM et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6 (1): 19 – 22
- ¹⁷³ Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS et al. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978; 137 (4): 377 – 383
- ¹⁷⁴ Smith CB, Golden CA, Kanner RE et al. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 (2): 225 – 232
- ¹⁷⁵ Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (1): 349 – 353

- ¹⁷⁶ Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002; 19 (3): 392–397
- ¹⁷⁷ Kessler R, Faller M, Fourgaut G et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (1): 158–164
- ¹⁷⁸ Anon JM, Garcia DL, Zarazaga A et al. Mechanical ventilation of patients on long-term oxygen therapy with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prognosis and cost-utility analysis. *Intensive Care Med* 1999; 25 (5): 452–457
- ¹⁷⁹ Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and Mortality-Related Factors After Hospitalization for Acute Exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124 (2): 459–467
- ¹⁸⁰ Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N et al. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163 (10): 1180–1186
- ¹⁸¹ Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57 (10): 847–852
- ¹⁸² Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M et al. Airway Bacterial Load and FEV1 Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (8): 1090–1090
- ¹⁸³ Sethi S, Evans N, Grant BJ et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347 (7): 465–471
- ¹⁸⁴ Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363 (9409): 600–607
- ¹⁸⁵ Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982; 97 (1): 18–21
- ¹⁸⁶ Nouira S, Marghli S, Belghith M et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025
- ¹⁸⁷ Sachs AP, Koeter GH, Groenier KH et al. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50 (7): 758–763
- ¹⁸⁸ Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204
- ¹⁸⁹ Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA et al. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10 (1): 7–11
- ¹⁹⁰ Chodosh S, Schreurs A, Siami G et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (4): 730–738
- ¹⁹¹ Adams SG, Melo J, Luther M et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117 (5): 1345–1352
- ¹⁹² Wilson R, Schentag JJ, Ball P et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24 (4): 639–652
- ¹⁹³ Wilson R, Allegra L, Huchon G et al. Short-term and Long-term Outcomes of Moxifloxacin Compared to Standard Antibiotic Treatment in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Chest* 2004; 125 (3): 953–964
- ¹⁹⁴ Ball P, Harris JM, Lawson D et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995; 88 (1): 61–68
- ¹⁹⁵ Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548
- ¹⁹⁶ Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116 (1): 40–46
- ¹⁹⁷ Anzueto A, Niederman MS, Tillotson GS. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis Study Group. *Clin Ther* 1998; 20 (5): 885–900
- ¹⁹⁸ Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 (5): 1004–1008
- ¹⁹⁹ Soler N, Torres A, Celis R et al. Bronchial microbial pattern in non-severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A bronchoscopic study. *Eur Respir J* 2000; 16 (Supp 31): 332s–332s
- ²⁰⁰ Lode H, Eller J, Linnhoff A et al. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *European Respiratory Journal* 2004; 24 (6): 947–953
- ²⁰¹ Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L et al. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs* 2002; 62 (1): 13–59
- ²⁰² Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289 (7): 885–888
- ²⁰³ Drobnic ME, Sune P, Montoro JB et al. Inhaled Tobramycin in Non-Cystic Fibrosis Patients with Bronchiectasis and Chronic Bronchial Infection with *Pseudomonas aeruginosa* (January). *The Annals of Pharmacotherapy*, 2004 aph,
- ²⁰⁴ Barker AF. Bronchiectasis. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346 (18): 1383–1393
- ²⁰⁵ Zervos MJ, Heyder AM, Leroy B. Oral telithromycin 800 mg once daily for 5 days versus cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Int Med Res* 2003; 31 (3): 157–169
- ²⁰⁶ Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18 (6): 503–512
- ²⁰⁷ Schonhofer B, Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65 (3): 173–177
- ²⁰⁸ Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55 (3): 219–223
- ²⁰⁹ Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–250
- ²¹⁰ British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: A survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. *Q J Med* 1987; 62 (239): 195–200
- ²¹¹ Neill AM, Martin IR, Weir R et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010–1016
- ²¹² Ewig S, Kleinfeld T, Bauer TT et al. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999; 14: 370–375
- ²¹³ Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991; 115 (6): 428–436
- ²¹⁴ Karalus NC, Cursons RT, Leng RA et al. Community acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991; 46: 413–418
- ²¹⁵ Bauer TT, Ewig S, Marre R et al. Prospective comparison of CURB, CRB, CRB-65 scores for predicting mortality in hospitalized patients and outpatients with CAP. in press,
- ²¹⁶ Lim WS, Eerden MM van der, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58 (5): 377–377
- ²¹⁷ Ewig S, Roux A de, Bauer T et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59 (5): 421–427
- ²¹⁸ Roson B, Carratala J, Dorca J et al. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (2): 158–165
- ²¹⁹ Ewig S, Ruiz M, Mensa J et al. Severe community-acquired pneumonia: Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1102–1108

- 220 Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (5): 717–723
- 221 Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1368–1377
- 222 Mansel JK, Rosenow III EC, Smith TF et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989; 95 (3): 639–646
- 223 Tellier G, Niederman MS, Nusrat R et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (2): 515–523
- 224 Hagberg L, Torres A, Rensburg D van et al. Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002; 30 (6): 378–386
- 225 Carbon C, Moola S, Velancsics I et al. Telithromycin 800 mg once daily for seven to ten days is an effective and well-tolerated treatment for community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (7): 691–703
- 226 Petitpretz P, Arvis P, Marel M et al. Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119 (1): 185–195
- 227 Petitpretz P, Chidiac C, Soriano F et al. The efficacy and safety of oral pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate 2000/125 mg, twice daily, versus oral amoxicillin-clavulanate 1000/125 mg, three times daily, for the treatment of bacterial community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 20 (2): 119–129
- 228 Ailani RK, Agastya G, Ailani RK et al. Doxycycline is a cost-effective therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159 (3): 266–270
- 229 Gordon JJ, Kauffman CA. Superinfection with *Streptococcus pneumoniae* during therapy with ciprofloxacin. *Am J Med* 1990; 89 (3): 383–384
- 230 Kuru T, Lyons 3 JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20 (3): 623–651
- 231 Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R et al. The Contribution of Blood Cultures to the Clinical Management of Adult Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Observational Study. *Chest* 2003; 123 (4): 1142–1150
- 232 Lode H, Magyar P, Muir JF et al. Once-daily oral gatifloxacin vs three-times-daily co-amoxiclav in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (6): 512–520
- 233 Okimoto N, Kurihara T, Honda N et al. Clinical effect of ampicillin with beta-lactamase inhibitor (sulbactam/ampicillin) on community-acquired pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother* 2003; 9 (2): 183–186
- 234 File Jr TM, Segreti J, Dunbar L et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41 (9): 1965–1972
- 235 Zuck P, Rio Y, Ichou F. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 Suppl E: 71–77
- 236 Gotfried MH, Dattani D, Riffer E et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (5): 736–751
- 237 Hoeffken G, Meyer HP, Winter J et al. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001; 95 (7): 553–564
- 238 Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (1): 1–9
- 239 Bohte R, Furth R van, Broek PJ van den. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50 (5): 543–547
- 240 Fine MJ, Stone RA, Singer DE et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159 (9): 970–980
- 241 Ruiz M, Ewig S, Marcos MA et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: Impact of age, comorbidity and severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 159 (3): A559–A559
- 242 Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D et al. Community-acquired pneumonia. Impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1309–1315
- 243 Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179–184
- 244 Syrjala H, Broas M, Suramo I et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (2): 358–363
- 245 Ahkee S, Srinath L, Ramirez J. Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever and leukocytosis. *South Med J* 1997; 90 (3): 296–298
- 246 Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-Reactive Protein to the Diagnosis and Assessment of Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2004; 125 (4): 1335–1342
- 247 Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1028–1031
- 248 Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278 (23): 2080–2084
- 249 Josephson MA, Agger WA, Bennett CL et al. Performance measurement in pneumonia care: beyond report cards. *Mayo Clin Proc* 1998; 73 (1): 5–9
- 250 Sanyal S, Smith PR, Saha AC et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (1): 346–348
- 251 Wunderink RG, Waterer GW. Appropriate microbiological testing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119 (1): 5–7
- 252 Colice GL, Curtis A, Deslauriers J et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118 (4): 1158–1171
- 253 Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15 (4): 286–290
- 254 Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S et al. Severe pneumonia due to Legionella pneumophila: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28 (6): 686–691
- 255 Gleason PP, Meehan TP, Fine JM et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159 (21): 2562–2572
- 256 Houck PM, MacLehose RF, Niederman MS et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001; 119 (5): 1420–1426
- 257 Martinez JA, Horcajada JP, Almela M et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (4): 389–395
- 258 Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978–1997. *Am J Med* 1999; 107 (1A): 34S–43S
- 259 Stahl JE, Barza M, Desjardin J et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159 (21): 2576–2580
- 260 Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (4): 440–444
- 261 Finch R, Schurmann D, Collins O et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6): 1746–1754
- 262 Correa JC, Badaro R, Bumroongkit C et al. Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin with the option for oral stepdown gatifloxacin versus IV

- ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Ther* 2003; 25 (5): 1453 – 1468
- 263 Frank E, Liu J, Kinasewitz G et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (8): 1292 – 1308
- 264 Vergis EN, Indorf A, File Jr TM et al. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160 (9): 1294 – 1300
- 265 Feldman RB, Rhew DC, Wong JY et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003; 163 (14): 1718 – 1726
- 266 Williams D, Perri M, Zervos MJ. Randomized comparative trial with ampicillin/sulbactam versus cefamandole in the therapy of community acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13 (4): 293 – 298
- 267 Norrby SR, Petermann W, Willcox PA et al. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (4): 397 – 404
- 268 Dansey RD, Jacka PJ, Strachan SA et al. Comparison of cefotaxime with ceftriaxone given intramuscularly 12-hourly for community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15 (1): 81 – 84
- 269 Brande P van den, Vondra V, Vogel F et al. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112 (2): 406 – 415
- 270 Vetter N, Cambronero-Hernandez E, Rohlf J et al. A prospective, randomized, double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24 (11): 1770 – 1785
- 271 Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44 (7): 1796 – 1802
- 272 Sanchez F, Mensa J, Martinez JA et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis* 2003; 36 (10): 1239 – 1245
- 273 Chien SM, Pichotta P, Siepman N et al. Treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing clarithromycin with erythromycin. Canada-Sweden Clarithromycin-Pneumonia Study Group. *Chest* 1993; 103 (3): 697 – 701
- 274 Salvarezza CR, Mingrone H, Fachinelli H et al. Comparison of roxithromycin with cefixime in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl B: 75 – 80
- 275 Ortvist A, Valtonen M, Cars O et al. Oral empiric treatment of community-acquired pneumonia. A multicenter, double-blind, randomized study comparing sparflaxacin with roxithromycin. The Scandinavian Sparflaxacin Study Group. *Chest* 1996; 110 (6): 1499 – 1506
- 276 Oosterheert JJ, Bonten MJM, Hak E et al. How good is the evidence for the recommended empirical antimicrobial treatment of patients hospitalized because of community-acquired pneumonia? A systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (4): 555 – 563
- 277 Wasserfallen JB, Erard V, Cometta A et al. Cost-effectiveness of full-course oral levofloxacin in severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2004; 24 (4): 644 – 648
- 278 Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111 (5): 367 – 374
- 279 Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155 (12): 1273 – 1276
- 280 Paladino JA, Gudgel LD, Forrest A et al. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002; 122 (4): 1271 – 1279
- 281 Rhew DC, Hackner D, Henderson L et al. The clinical benefit of in-hospital observation in 'low-risk' pneumonia patients after conversion from parenteral to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1998; 113 (1): 142 – 146
- 282 Rhew DC, Tu GS, Ofman J et al. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161 (5): 722 – 727
- 283 Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL et al. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110 (4): 965 – 971
- 284 Bohte R, Wout JW van't, Lobatto S et al. Efficacy and safety of azithromycin versus benzylpenicillin or erythromycin in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14 (3): 182 – 187
- 285 Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (19): 2588 – 2598
- 286 Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1995; 10 (7): 359 – 368
- 287 Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 (11): 793 – 800
- 288 Mundy LM, Leet TL, Darst K et al. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124 (3): 883 – 889
- 289 Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279 (18): 1452 – 1457
- 290 Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990; 89 (6): 713 – 721
- 291 Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH et al. Validation of a pneumonia prognostic index using the MedisGroups Comparative Hospital Database. *Am J Med* 1993; 94 (2): 153 – 159
- 292 Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN et al. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162 (11): 1278 – 1284
- 293 Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 347 (25): 2039 – 2045
- 294 Mittl Jr RL, Schwab RJ, Duchin JS et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (3 Pt 1): 630 – 635
- 295 Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in non-resolving pneumonia. *Chest* 1990; 98: 1322 – 1326
- 296 Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-Term Survival after Hospitalization with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169 (8): 910 – 914
- 297 Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CCH et al. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1617 – 1624
- 298 Mortensen EM, Coley CM, Singer DE et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (9): 1059 – 1064
- 299 Baudouin SV. The pulmonary physician in critical care. 3: critical care management of community acquired pneumonia. *Thorax* 2002; 57 (3): 267 – 271
- 300 Hook III EW, Horton CA, Schaberg DR. Failure of intensive care unit support to influence mortality from pneumococcal bacteremia. *JAMA* 1983; 249 (8): 1055 – 1057
- 301 Kaplan V, Angus DC, Griffin MF et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165 (6): 766 – 772
- 302 Leroy O, Vandenbussche C, Coffinier C et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1922 – 1929
- 303 Cosentini R, Blasi F, Raccanelli R et al. Severe community-acquired pneumonia: a possible role for *Chlamydia pneumoniae*. *Respiration* 1996; 63: 61 – 65
- 304 Feldman C, Ross S, Goolam Mahomed A et al. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial treatment. *Respir Med* 1995; 89: 187 – 192
- 305 Marik PE. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. Norasept II Study Investigators. *J Crit Care* 2000; 15 (3): 85 – 90

- 306 Moine P, Vercken JB, Chevret S et al. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 1994; 105: 1487–1495
- 307 Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (8): 1076–1083
- 308 Pachon J, Prados MD, Capote F et al. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 (2): 369–373
- 309 Rello J, Ausina V, Ricart M et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104 (4): 1230–1235
- 310 Bandyopadhyay T, Gerardi DA, Metersky ML. A comparison of induced and expectorated sputum for the microbiological diagnosis of community acquired pneumonia. *Respiration* 2000; 67 (2): 173–176
- 311 Ewig S, Schlochtermeier M, Göke N et al. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: Limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002; 121: 1486–1492
- 312 Schaberg T, Dalhoff K, Ewig S et al. Empfehlungen zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 1998; 52 (8): 450–462
- 313 Formica N, Yates M, Beers M et al. The impact of diagnosis by legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 2001; 127 (2): 275–280
- 314 Ruf B, Schurmann D, Horbach I et al. Prevalence and diagnosis of Legionella pneumonia: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis* 1990; 162 (6): 1341–1348
- 315 Jimenez P, Saldias F, Meneses M et al. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in patients with community-acquired pneumonia. Comparison between bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter cultures. *Chest* 1993; 103 (4): 1023–1027
- 316 Kahn FW, Jones JH. Analysis of bronchoalveolar lavage specimens from immunocompromised patients with a protocol applicable in the microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1150–1155
- 317 Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of a multicenter, randomized, double blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1994; 38: 547–557
- 318 Geddes A, Thaler M, Schonwald S et al. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (6): 799–810
- 319 Niederman MS. How do we optimize outcomes for patients with severe community-acquired pneumonia? *Intensive Care Med* 2002; 28 (8): 1003–1005
- 320 Leophonte P, Veyssier P. [Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumococcal pneumonia]. *Presse Med* 1999; 28 (36): 1975–1979
- 321 Woodhead M, Ortvist A. Pulmonary infections: what to do when it's a bug that you do not know. *Eur Respir J* 2003; 21 (2): 201–201
- 322 Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be sub-optimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161 (15): 1837–1842
- 323 Bartlett JG. Empirical therapy of community-acquired pneumonia: macrolides are not ideal choices. *Semin Respir Infect* 1997; 12 (4): 329–333
- 324 Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (8): 519–527
- 325 Grimm H, Funke G. Bedeutung der antibakteriellen Eigenaktivität von Sulbactam und Tazobactam für die Empfindlichkeitsprüfung von Inhibitor-geschützten Penicillinen. *Chemother J* 2004; 13 (6): 238–241
- 326 Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. b-lactam monotherapy versus b-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328–668
- 327 Chapman TM, Perry CM. Cefepime: a review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am J Respir Med* 2003; 2 (1): 75–107
- 328 Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS et al. When pneumonia doesn't get better. *Clin Chest Med* 1987; 8: 529–541
- 329 Ewig S, Schäfer H. Lungenabszesse neu betrachtet. Eine klinisch handlungsanleitende Klassifikation. *Pneumologie* 2001; 55 (4): 195–201
- 330 Marrie T. Normal resolution of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7: 289–293
- 331 El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H et al. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (2): 224–229
- 332 Metlay JP, Fine MJ, Schulz R et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997; 12 (7): 423–430
- 333 The British Thoracic Society Research Committee and The Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86 (1): 7–13
- 334 Kirtland SH, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic, and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12 (2): 303–318
- 335 Ortvist A, Hedlund J, Grillner L et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in patients with community acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Eur Respir J* 1990; 3: 1105–1113
- 336 Feinsilver SH, Fein AM, Teitcher J. A practical approach to nonresolving pneumonia. *Semin Respir Infect* 1992; 7 (4): 289–293
- 337 Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community acquired pneumonia requiring hospitalisation: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 586–599
- 338 Finkelstein MS, Petkun WM, Freedman ML et al. Pneumococcal bacteraemia in adults: age-dependent differences in presentation and in outcome. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31 (1): 19–27
- 339 Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18 (2): 103–111
- 340 Pereira Gomes JC, Pedreira Jr JW, Araujo EM et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000; 118 (6): 1739–1746
- 341 Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med* 1998; 105 (4): 319–330
- 342 Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18 (1): 196–208
- 343 Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174 (6): 1745–1750
- 344 Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344 (9): 665–671
- 345 Kikuchi R, Watabe N, Konno T et al. High incidence of silent aspiration in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (1): 251–253
- 346 Loeb M, McGeer A, McArthur M et al. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 1999; 159 (17): 2058–2064
- 347 Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157 (3): 321–324
- 348 El Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (12): 1650–1654
- 349 Matthay RA, Arroliga AC. Resection of pulmonary metastases. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148 (6 Pt 1): 1691–1696
- 350 Mwandumba HC, Beeching NJ. Pyogenic lung infections: factors for predicting clinical outcome of lung abscess and thoracic empyema. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6 (3): 234–239
- 351 Mansharamani N, Balachandran D, Delaney D et al. Lung abscess in adults: clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. *Respir Med* 2002; 96 (3): 178–185
- 352 Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest* 1995; 108 (4): 937–941
- 353 Mansharamani NG, Koziel H. Chronic lung sepsis: lung abscess, bronchiectasis, and empyema. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9 (3): 181–185
- 354 Porta G, Rodriguez-Carballeira M, Gomez L et al. Thoracic infection caused by Streptococcus milleri. *Eur Respir J* 1998; 12 (2): 357–362
- 355 Wong CA, Donald F, Macfarlane JT. Streptococcus milleri pulmonary disease: a review and clinical description of 25 patients. *Thorax* 1995; 50 (10): 1093–1096
- 356 Yang PC, Luh KT, Lee YC et al. Lung abscesses: US examination and US-guided transthoracic aspiration. *Radiology* 1991; 180 (1): 171–175

- 357 Hammer DL, Aranda CP, Galati V et al. Massive intrabronchial aspiration of contents of pulmonary abscess after fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978; 74 (3): 306 – 307
- 358 Gudiol F, Manresa F, Pallares R et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Arch Intern Med* 1990; 150 (12): 2525 – 2529
- 359 Levison ME, Mangura CT, Lorber B et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983; 98 (4): 466 – 471
- 360 Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL et al. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (2): 163 – 170
- 361 Fernandez-Sabe N, Carratala J, Dorca J et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22 (3): 185 – 187
- 362 Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164 (3): 581 – 588
- 363 Sonnenberg E van, D'Agostino HB, Casola G et al. Lung abscess: CT-guided drainage. *Radiology* 1991; 178 (2): 347 – 351
- 364 Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297 (22): 1189 – 1197
- 365 Ewig S, Tuschy P, Fätkenheuer G. Diagnostik und Therapie der Legionellen-Pneumonie. *Pneumologie* 2003; 56 (11): 695 – 703
- 366 Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N et al. Levofloxacin Efficacy in the Treatment of Community-Acquired Legionellosis. *Chest* 2004; 125 (6): 2135 – 2139
- 367 Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (4): 555 – 563
- 368 Schonwald S, Kuzman I, Oreskovic K et al. Azithromycin: single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome – a randomized study. *Infection* 1999; 27 (3): 198 – 202
- 369 Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (4): 797 – 800
- 370 Nimmo GR, Playford EG. Community-acquired MRSA bacteraemia: four additional cases including one associated with severe pneumonia. *Med J Aust* 2003; 178 (5): 245
- 371 Dufour P, Gillet Y, Bes M et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in France: emergence of a single clone that produces Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (7): 819 – 824
- 372 Witte W, Cuny C, Strommenger B et al. Emergence of a new community acquired MRSA strain in Germany. *Euro Surveill* 2004; 9 (1): 1 – 2
- 373 Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (3): 402 – 412
- 374 Stevens DL, Herr D, Lampiris H et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (11): 1481 – 1490
- 375 Torres A, Bauer TT, Leon C et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia requiring mechanical ventilation: A prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55 (12): 1033 – 1039
- 376 Hilf M, Yu VL, Sharp JT et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540 – 546
- 377 Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004; 17 (2): 137 – 142
- 378 British Thoracic Society. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (90004): 1iv – 64
- 379 Raoult D, Torres H, Drancourt M. Shell-vial assay: evaluation of a new technique for determining antibiotic susceptibility, tested in 13 isolates of *Coxiella burnetii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35 (10): 2070 – 2077
- 380 Gikas A, Kofteridis DP, Manios A et al. Newer Macrolides as Empiric Treatment for Acute Q Fever Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (12): 3644 – 3646
- 381 Musso D, Drancourt M, Osscini S et al. Sequence of quinolone resistance-determining region of *gyrA* gene for clinical isolates and for an in-vitro-selected quinolone-resistant strain of *Coxiella burnetii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (4): 870 – 873
- 382 Beyer WE, Palache AM, Jong JC de et al. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20 (9 – 10): 1340 – 1353
- 383 Govaert TM, Sprenger MJ, Dinant GJ et al. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine* 1994; 12 (13): 1185 – 1189
- 384 Roos-Van Eijndhoven DG, Cools HJ, Westendorp RG et al. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J Med Virol* 2001; 63 (4): 293 – 298
- 385 O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *European Respiratory Journal* 2004; 23 (6): 832 – 840
- 386 Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123 (7): 518 – 527
- 387 Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331 (12): 778 – 784
- 388 Nichol KL, Wuorenma J, Sternberg T von. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998; 158 (16): 1769 – 1776
- 389 Beyer WE, Bruijn IA de, Palache AM et al. Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999; 159 (2): 182 – 188
- 390 STIKO. Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut/Stand Juli 2002. *Epidemiol Bull* 2002; 28: 227 – 242
- 391 Hedlund JU, Kalin ME, Ortqvist AB et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154 (17): 1961 – 1965
- 392 Carson PJ, Nichol KL, O'Brien J et al. Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients. *Arch Intern Med* 2000; 160 (13): 2017 – 2024
- 393 Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (3): 616 – 620
- 394 Jackson LA, Benson P, Sneller VP et al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281 (3): 243 – 248
- 395 Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154 (23): 2666 – 2677
- 396 Watson L, Wilson BJ, Waugh N. Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20 (17 – 18): 2166 – 2173
- 397 Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000; 1 (1): 1
- 398 Cornu C, Yzebe D, Leophonte P et al. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19 (32): 4780 – 4790
- 399 Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV et al. Reduction in high rates of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641 – 648
- 400 Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357 (9261): 1008 – 1011
- 401 Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Tobacco smoke and risk of bacterial infection. *Rev Mal Respir* 2004; 21 (3 Pt 1): 539 – 547
- 402 Dietrich ES, Brockmann S, Frank UWE et al. The economic impact of unnecessary hospital admissions of patients with community acquired pneumonia. 15th Annual Meeting of the ISTAHC, 1999
- 403 Oostenbrink J, Buijs-Van der Woude T, Agthoven M van et al. Unit costs of inpatient hospital days. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (4): 263 – 271
- 404 Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective obser-

- vational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159 (20): 2449–2454
- ⁴⁰⁵ Suwangool P, Moola-Or P, Waiwatana A et al. Effect of a selective restriction policy on antibiotic expenditure and use: an institutional model. *J Med Assoc Thai* 1991; 74 (7): 272–275
- ⁴⁰⁶ Dietrich ES, Schmid M, Bucher A et al. Kostenreduktion in der Antibiotika-Therapie. *Krankenhauspharmazie* 1998; 19 (6): 287–292
- ⁴⁰⁷ O'Hanley P, Rodondi L, Coleman R. Efficacy and cost-effectiveness of antibiotic monitoring at a Veterans Administration hospital. *Chemotherapy* 1991; 37 (Suppl. 3): 22–25
- ⁴⁰⁸ Coley KC. Changing physician prescribing behavior: The Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial. *Am J Health Syst Pharm Ref Type Journal (Full)* 2000; 57 (15): 1506–1510
- ⁴⁰⁹ Böhmer W, Loos U, Heissenberg A et al. Leitliniengesteuertes infektiologisches Qualitätsmanagement auf einer internistischen Allgemeinstation bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. *Chemother J* 2002; 11: 83–86
- ⁴¹⁰ Lemmen SW, Hafner H, Kotterik S et al. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection* 2000; 28 (6): 384–387
- ⁴¹¹ Dietrich ES, Jopp R, Schreier U et al. Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie in Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag* 2005; 10: 35–43
- ⁴¹² Omidvari K, Boisblanc BP de, Karam G et al. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998; 92 (8): 1032–1039
- ⁴¹³ Ambrose PG, Quintiliani R, Nightingale CH et al. Continuous vs. intermittent infusion of cefuroxime for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7: 463–470
- ⁴¹⁴ Schädlich PK, Huppertz E, Brecht JG. Levofloxacin versus relevant alternatives in inpatient treatment of community-acquired pneumonia: results of a german economic evaluation. (Abstract T105). *Antiinfect Drugs Chemother* 1998; 16 (Suppl. 1): 62
- ⁴¹⁵ Richerson MA, Ambrose PG, Quintiliani R et al. Pharmacoeconomic evaluation of alternative antibiotic regimens in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7: 227–233
- ⁴¹⁶ Jäcker A. Was sparen Generika wirklich? – Eine Analyse aus volkswirtschaftlicher Perspektive. *Ges Pol* 2004; 2004 (1): 1–4
- ⁴¹⁷ Standing Medical Advisory Committee. *The Path of Least Resistance*. London, UK: Department of Health, 1998
- ⁴¹⁸ Kaptchuk TJ. The placebo effect in alternative medicine: can the performance of a healing ritual have clinical significance? *Ann Intern Med* 2002; 136: 817–825
- ⁴¹⁹ Wandstrat TL, Kaplan B. Pharmacoeconomic impact of factors affecting compliance of antibiotic regimens in the treatment of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (Suppl. 2): S27–S29
- ⁴²⁰ Einarsson S, Kristjansson M, Kristinnsson KG et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (3): 253–256
- ⁴²¹ Klerk GJ de, Steijn JH van, Lobatto S et al. A randomised, multicentre study of ceftriaxone versus standard therapy in the treatment of lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 12 (2): 121–127
- ⁴²² Dietrich ES, Joseph U, Vogel F et al. Cost-effectiveness of ceftriaxone 1 g vs second-generation cephalosporins in the treatment of pneumonia in general medical wards in Germany. *Infection* 1999; 27 (2): 148–154
- ⁴²³ Siegel RE, Alicea M, Lee A et al. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: A prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999; 6 (4): 217–222
- ⁴²⁴ Groth JJ. A pharmaco-economic study: clarithromycin in bronchitis and pneumonia. *Kliniker* 1998; 4 (27): 22–24
- ⁴²⁵ Huber SL, Wood JS, Weston JS et al. Antibiotic therapy in community-acquired pneumonia and the role of the hospital pharmacist. *Am J Man Care* 1999; 5 (9): S555–S569
- ⁴²⁶ Hueston WJ, Mainous AG, Brauer N et al. Evaluation and treatment of respiratory infections: does managed care make a difference? *J Fam Pract* 1997; 44 (6): 572–577
- ⁴²⁷ Stelianides S, Golmard JL, Carbon C et al. Influence of socioeconomic status on features and outcome of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18 (10): 704–708