

DIPLOMARBEIT

„Drug utilisation research – Evaluierung des
Antibiotikaeinsatzes bei Pneumonien im Krankenhaus
der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt“

verfasst von

Sabine Molnar

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	PNEUMONIE	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Pathogenese.....	1
1.1.3	Einteilung	2
1.1.4	Diagnostik	2
1.2	ERREGER DER PNEUMONIE	4
1.2.1	Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)	5
1.2.2	Erreger der nosokomialen Pneumonie (HAP, VAP).....	7
1.3	RESISTENZENTWICKLUNG WICHTIGER PNEUMONIEERREGER	8
2	ZIEL	13
3	GUIDELINES.....	14
3.1	GUIDELINES AUS DEM ENGLISCHSPRACHIGEN RAUM FÜR DIE AMBULANT ERWORBENE PNEUMONIE	14
3.1.1	Auflistung der Guidelines	14
3.1.2	Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie.....	14
3.1.3	Ermittlung des Schweregrades der ambulant erworbenen Pneumonie und Entscheidung über Behandlungsort	18
3.1.4	Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie.....	22
3.1.4.1	Empirische antimikrobielle Therapie	22
3.1.4.2	Erreger-spezifische Therapie.....	25
3.1.4.3	Beginn der antimikrobiellen Therapie	27
3.1.4.4	Dauer der antimikrobiellen Therapie.....	28
3.1.4.5	Applikationsart der Antibiotika-Präparate und Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie.....	28
3.1.5	Inadäquates Ansprechen auf die antimikrobielle Therapie	30
3.2	GUIDELINES AUS DEM ENGLISCHSPRACHIGEN RAUM FÜR DIE NOSOKOMIALE PNEUMONIE	31
3.2.1	Auflistung der Guidelines	31
3.2.2	Diagnose der nosokomialen Pneumonie	32
3.2.3	Therapie der nosokomialen Pneumonie	33
3.2.3.1	Empirische antimikrobielle Therapie	33
3.2.3.2	Erreger-spezifische Therapie und Therapie multiresistenter Erreger	35
3.2.3.3	Dauer der antimikrobiellen Therapie.....	36
3.2.3.4	Applikationsart der Antibiotika und Umstellung von parenteraler auf orale Therapie	37
3.2.3.5	Monotherapie vs. Kombinationstherapie.....	37
3.3	GUIDELINES AUS DEM DEUTSCHSPRACHIGEN RAUM FÜR DIE AMBULANT ERWORBENE PNEUMONIE	38
3.3.1	Auflistung der Guidelines	38
3.3.2	Bestimmung des Schweregrades der ambulant erworbenen Pneumonie und Entscheidung über Behandlungsort	38
3.3.3	Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie.....	40
3.3.4	Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie.....	42
3.3.4.1	Empirische antimikrobielle Therapie	42

3.3.4.2	Applikationsart der Antibiotika und Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie	45
3.3.4.3	Dauer der antimikrobiellen Therapie.....	45
3.3.5	Inadäquates Ansprechen auf die antimikrobielle Therapie	46
3.4	GUIDELINES AUS DEM DEUTSCHSPRACHIGEN RAUM FÜR DIE NOSOKOMIALE PNEUMONIE.....	47
3.4.1	Auflistung der Guidelines	47
3.4.2	Diagnose der nosokomialen Pneumonie	47
3.4.3	Therapie der nosokomialen Pneumonie	48
3.4.3.1	Empirische antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie	48
3.4.3.2	Erreger-spezifische Therapie und Therapie multiresistenter Erreger	50
3.4.3.3	Monotherapie vs. Kombinationstherapie.....	51
3.4.3.4	Dauer der antimikrobiellen Therapie.....	51
4	METHODIK	52
5	RESULTATE UND DISKUSSION	53
5.1	GLIEDERUNG DER PATIENTEN NACH ART DER PNEUMONIE	53
5.2	PATIENTEN MIT AMBULANT ERWORBENER PNEUMONIE.....	54
5.2.1	Patientendaten.....	54
5.3	EMPFEHLUNGEN AUS EISENSTADT (CAP)	59
5.4	DARSTELLUNG DER EINZELNEN THERAPIESCHEMATA (CAP).....	61
5.5	GUIDELINEKONFORMITÄT DER THERAPIESCHEMATA (CAP)	63
5.5.1	Auswahl der Antibiotika.....	63
5.5.2	Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart der Antibiotika	66
5.5.2.1	Allgemeines.....	66
5.5.2.2	Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitoren.....	67
5.5.2.3	Fluorchinolone.....	70
5.5.2.4	Makrolide.....	73
5.5.2.5	Cephalosporine	74
5.5.3	Applikationsart, Umstellung von parenteraler auf orale Therapie.....	75
5.5.4	Dauer der antimikrobiellen Therapie.....	79
5.6	THERAPIEVERLAUF BEI CAP.....	80
5.6.1	Verteilung und Verlauf der CRP-Werte bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie	81
5.6.2	Verteilung und Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie	82
5.6.3	Fallbeispiel (CAP)	83
5.6.4	Therapieergebnis bei CAP	84
5.7	PATIENTEN MIT NOSOKOMIALER PNEUMONIE	86
5.7.1	Patientendaten.....	86
5.8	EMPFEHLUNGEN AUS EISENSTADT (HAP)	87
5.9	DARSTELLUNG DER EINZELNEN THERAPIESCHEMATA (HAP).....	89
5.10	GUIDELINEKONFORMITÄT DER THERAPIESCHEMATA (HAP)	90
5.10.1	Auswahl der Antibiotika	90
5.10.2	Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart der Antibiotika	93
5.10.2.1	Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitor.....	93
5.10.2.2	Fluorchinolone.....	95
5.10.2.3	Cephalosporine	96

5.10.2.4 Carbapeneme.....	97
5.10.3 Dauer der antimikrobiellen Therapie.....	98
5.11 THERAPIEVERLAUF BEI HAP	99
5.11.1 Verteilung und Verlauf der CRP-Werte bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie	99
5.11.2 Verteilung und Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie	100
5.11.3 Fallbeispiel (HAP)	101
5.11.4 Therapieergebnis bei HAP	103
6 ZUSAMMENFASSUNG	104
6.1 ABSTRACT	107
7 LITERATURVERZEICHNIS	111
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	117
9 TABELLENVERZEICHNIS.....	118
10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	120
11 APPENDIX	122
11.1 EMPFEHLUNGEN DER GUIDELINES – GRADE/LEVEL UND EVIDENZ.....	122
11.2 LEBENSLAUF	126

1 EINLEITUNG

1.1 Pneumonie

1.1.1 Definition

Bei einer Pneumonie handelt es sich um eine Entzündung des Lungenparenchyms, hauptsächlich verursacht durch verschiedene infektiöse Erreger, wie Bakterien, Viren, Pilze, Helminthen, Protozoen (Seeger et al., 2002).

In den meisten Fällen beginnen Pneumonien akut und zeigen eine vollständige Heilung. Selten verläuft eine Lungenentzündung chronisch und ist mit irreversiblen Gewebeumbau verbunden. Im schlimmsten Fall kann eine Pneumonie auch zum Tod führen (Schulz et al., 2009).

1.1.2 Pathogenese

Eine Pneumonie entsteht durch den Eintritt der Erreger in die Lungen über den Atemtrakt. Eine Tröpfchen- bzw. Aerosolinhalation, eine Aspiration von oropharyngealem Sekret (Aspirationspneumonie) oder aber der Übergang von Erregern von einem anderen Infektionsherd können mögliche Ursachen darstellen. In seltenen Fällen können die Erreger auch über die Blutbahn in die Lungen gelangen (z.B. Rechtsherzendokarditis bei intravenösem Drogenabusus) (Seeger et al., 2002).

Im gesunden Organismus verhindert ein effizientes Abwehrsystem das Eindringen pathogener Erreger in die Lunge. Der anatomische Bau der oberen Luftwege, das mukoziliäre System und nicht pathogene Erreger im Oropharynx stellen eine Barriere für pathogene Keime dar. Außerdem spielt die unspezifische Abwehr, insbesondere die alveolären Makrophagen, eine wichtige Rolle. Diese lösen, bei hoher Erregerkonzentration bzw. bei hoher Virulenz der Pathogene, durch Rekrutierung von polymorphkernigen Leukozyten eine Entzündungsreaktion aus (Pletz & Welte, 2005).

Vor allem Patienten mit Begleiterkrankungen (z.B. COPD, Mukoviszidose), Patienten mit Immunschwäche (z.B. HIV-, Krebspatienten) und postoperative Patienten (z.B. Aspiration, Katheterinfektion) haben ein erhöhtes Risiko an einer Pneumonie zu erkranken (Pletz & Welte, 2005).

1.1.3 Einteilung

Die Pneumonie lässt sich nach verschiedenen Gesichtspunkten einteilen. Eine aktuelle Möglichkeit ist die folgende:

- Ambulant erworbene Pneumonie (Community-acquired-pneumonia, CAP)

Von einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP – englisch: community-acquired pneumonia) spricht man, wenn sich die Patienten außerhalb eines Krankenhauses infizieren (Höffken et al., 2009).

- Nosokomiale Pneumonie (Hospital-acquired-pneumonia, HAP)

Von einer nosokomialen Pneumonie (HAP – englisch: hospital-acquired pneumonia) spricht man in der Medizin, wenn eine Pneumonie im Krankenhaus mindestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme eintritt. Laut Guidelines aus dem deutsch- und englischsprachigen Raum zählen zu den nosokomialen Pneumonien auch Pneumonien bei beatmeten Patienten (VAP – englisch: ventilator-associated pneumonia) (Niederman et al., 2005; Dalhoff et al., 2012). Außerdem zählen nach amerikanischen Leitlinien (2005) auch Patienten mit Pneumonien, die regelmäßigen Kontakt zu medizinischen Einrichtungen (teilstationäre Behandlung, Pflegeeinrichtungen usw.) haben, zu den nosokomialen Pneumonien (HCAP – englisch: healthcare-associated pneumonia) (Niederman et al., 2005). Richtet man sich nach den deutschen Guidelines, sind solche Patienten von den Empfehlungen ausgenommen (Dalhoff et al., 2012).

1.1.4 Diagnostik

Für die Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie ist es wichtig, neben den typischen Allgemeinsymptomen (Fieber, Abgeschlagenheit, Schüttelfrost usw.), respiratorischen Symptomen (Husten, purulentes Sputum, Thoraxschmerz, Atemnot, Hämoptyse), Tachypnoe und Tachykardie, auch weitere Faktoren, wie Grunderkrankung, Antibiotikavorthherapie, diverse Umgebungsinfektionen und besondere Umstände (Auslandsaufenthalt, Tierkontakt) zu eruieren (Seeger et al., 2002; Welte, 2003).

Laut European Respiratory Society (ERS) (2011) besteht Verdacht auf eine ambulant erworbene Pneumonie, wenn eines der folgenden Symptome auftritt: mindestens 4 Tage Fieber, Dyspnoe, Tachypnoe, Puls >100, neuer fokaler Lungenbefund und das Fehlen offensichtlicher anderer Ursachen. Bei Verdacht auf eine Pneumonie kann die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum weiteren Aufschluss darüber geben, ob eine Pneumonie vorliegt. In weiterer Folge soll laut ERS (2011), um sicher zu

gehen, eine Röntgenthorax-Aufnahme veranlasst werden (Woodhead et al., 2011). Ist daraufhin im Röntgenbild ein Infiltrat zu sehen, liegt ein weiterer Hinweis auf eine Pneumonie vor (Flückiger et al., 2007).

Ob der Patient anschließend ambulant, stationär bzw. stationär/intensiv behandelt wird, wird in der Praxis mittels validierten Scoring-Systemen ermittelt. Die beiden wichtigsten sind der „pneumonia-severity-index“ (PSI) und der CURB- (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure) bzw. CRB-65-Index (confusion, respiratory rate, age >65). Mithilfe dieser Systeme werden der Schweregrad der Pneumonie und die weitere Behandlung bestimmt (Flückiger et al., 2007). Näheres dazu in Kapitel 3.

Handelt es sich bei der Pneumonie hingegen um eine nosokomiale Infektion, so sind laut Empfehlungen der deutschen (2012), britischen (2008) und amerikanischen (2005) Fachgesellschaften neben einem progredienten Infiltrat, zwei von drei folgenden Symptomen ausschlaggebend: Leukozyten >10000 oder <4000/μl, Fieber >38,8°C und purulentes Sekret. Auch bei dieser Pneumonieform ist eine Thoraxröntgenuntersuchung indiziert (Dalhoff et al., 2012; Masterton et al., 2008; Niederman et al., 2005).

Mit Ausnahme der ambulant erworbenen Pneumonien, die nicht im Krankenhaus behandelt werden (hier erfolgt die Therapie sofort), wird bei stationär behandelter CAP und nosokomialer Pneumonie eine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt, um den verursachenden Erreger zu identifizieren, damit von empirischer Antibiotikatherapie auf eine erregerspezifische Therapie umgestellt werden kann, um die Resistenzproblematik, sowie die Kosten einzudämmen (Flückiger et al., 2007).

Schnell wachsende Bakterien (z.B. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) werden mittels Mikroskopie und Kultur diagnostiziert. (Höffken et al., 2005) Die Proben für die mikrobiologische Diagnostik können sowohl aus durch nichtinvasive Methoden gewonnenen Materialien (z.B. Sputum, Blut), als auch aus durch invasive Methoden gewonnenen Materialien (z.B. Trachealsekret, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit) stammen (Seeger et al., 2002).

Zum Nachweis bestimmter Erreger, wie z.B. *Legionella pneumophila* und *Streptococcus pneumoniae*, kann bei Verdacht und schwerer Krankheit eine Antigenbestimmung im Urin durchgeführt werden. Atypische Erreger wie *Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* können im Fall mit serologischen Antikörpertests in Kombination mit Polymerase Kettenreaktion identifiziert werden (Woodhead et al., 2011).

1.2 Erreger der Pneumonie

Verschiedene Pathogene wie, Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, Anaerobier und Helminthen, sind in der Lage eine Pneumonie auszulösen. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht möglicher Pathogene und deren zugehörige Pneumonieform (Seeger et al., 2002).

Pneumonieform	Pathogene
Pyogene Pneumonien durch grampositive bakterielle Erreger	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus faecalis</i>
Pyogene Pneumonien durch gramnegative bakterielle Erreger	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Branhamella (Moxarella) catarrhalis</i> <i>Neisseria pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. cepacia</i> , <i>P. maltophilia</i> Weitere <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Serratia-Spezies</i> <i>Citrobacter</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus</i> <i>Providencia</i> <i>Morganella</i>
Pneumonien durch Anaerobier	<i>Bacteroides-Spezies</i> <i>Fusobakterien</i> <i>Peptostreptokokken</i> <i>Anaerobe Streptokokken</i> <i>Mikroaerophile Streptokokken</i>
Atypische Pneumonien durch bakterielle Erreger	<i>Legionella pneumophila</i> Weitere <i>Legionella-Spezies</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetti</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Sonderformen der Pneumonien durch bakterielle Erreger	<i>Actinomyces israelii</i> (<i>Hämophilus actinomycetem-comitans</i>) <i>Nocardia asteroides</i> , <i>N. brasiliensis</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Francisella anthracis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Leptospira icterohemorrhagica</i> <i>Borrelia duttoni</i> , <i>securientis</i> <i>Treponema pallidum</i>
Viruspneumonien	<i>Influenza A, B</i> <i>Parainfluenza</i> <i>Adenoviren</i> <i>Respiratory-Syncytial-(RS-)Viren</i> <i>Masernviren</i> <i>Herpes simplex</i> <i>Zytomegalie</i>

Pneumonieform	Pathogene
Pilzpneumonien	<i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus niger</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. nidulans</i> <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Absidia</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatidis</i> <i>Coccidioides immitis</i>
Protozoenpneumonien	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Malaria falciparum</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Pulmonale Infektionen durch Helminthen	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> <i>Echinococcus granulosus</i> <i>Echinococcus multilocularis (alveolaris)</i> <i>Paragonismus-Spezies</i> <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. japonicum</i> <i>Strongyloides stercalis</i> <i>Larva migrans</i> <i>Wucheria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i>

Tabelle 1: Pneumonieerreger mit zugehöriger Pneumonieform (in Anlehnung an Seeger et al., 2002)

1.2.1 Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)

Europaweit betrachtet, werden ambulant erworbene Pneumonien in den meisten Fällen durch Bakterien ausgelöst. Unter ihnen zählt *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) zu den häufigsten, unabhängig davon, ob die Pneumonie ambulant, stationär oder stationär/intensiv behandelt wird (Woodhead, 2002).

In seiner Publikation beschreibt Woodhead (2002) die Verteilung der Erreger nach Behandlungsort, basierend auf den Ergebnissen von 41 prospektiven Studien über die Ätiologie der CAP in Europa. Dabei handelte es sich bei 23 Studien um Daten von stationären Patienten und bei 13 Studien um Ergebnisse von Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt wurden. Lediglich in neun Studien wurden ambulant behandelte Patienten untersucht. Der Großteil dieser Studien wurde in Spanien durchgeführt, gefolgt von Großbritannien und Schweden. Es zeigt sich eine ähnliche Verteilung im Erregerspektrum, trotz unterschiedlichem Behandlungsort (siehe Tabelle 2).

Erreger	Community	Hospital	ICU
Studien	9	23	13
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella</i> spp.	1,9	4,9	7,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,5	2,5	
Gramnegative <i>Enterobacteriaceae</i>	0,4	2,7	7,5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	11,1	7,5	2,0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	8,0	7,0	
<i>Chlamydia psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>Coxiella burnetii</i>	0,9	0,8	0,2
<i>Viren</i>	11,7	10,9	5,1
Andere	1,6	2,2	7,4
Kein Erreger identifiziert	49,8	43,8	41,5

Tabelle 2: Relative Häufigkeit (in %) der CAP-Erreger, bezogen auf die verwendeten Studien (da bei manchen Studien die Patienten nach klinischem Bereich gegliedert wurden, beträgt die Anzahl der Studien > 41) (in Anlehnung an Woodhead, 2002)

Untersuchungen des deutschen Kompetenznetzwerkes CAPNETZ zeigen ähnliche Ergebnisse. Dabei wurden bis Juni 2005 3726 Patienten prospektiv verfolgt. Laut Daten des Kompetenznetzwerks CAPNETZ ist auch in Deutschland der häufigste Erreger der CAP *Streptococcus pneumoniae* (40%). Danach folgen *Haemophilus influenzae* und *Mycoplasma pneumoniae* (je 8%). Zu den seltener vorkommenden Erregern zählen *Legionellen* (3%) und auch *Enterobacteriaceae* (<5%). Die angegebenen Häufigkeiten beziehen sich dabei auf jene Patienten mit eitrigem Sputum bzw. positiver Blutkultur. Ein Nachweis der Erreger ist jedoch nur bei weniger als 50% der Patienten möglich (Welte et al., 2006).

Variationen im Erregerspektrum lassen sich aufgrund geographischer Unterschiede erkennen (Höffken et al., 2009). So zeigen Ergebnisse einer spanischen Studie zur Untersuchung von ambulant erworbenen Pneumonien, ausgelöst durch gramnegative Bakterien, dass *Pseudomonas aeruginosa* (65%) neben *E. coli* (20%) die häufigsten Erreger sind. Bezogen auf die gesamte Patientengruppe war *P. aeruginosa* der dritthäufigsten Erreger (Arancibia et al., 2002).

Im Vergleich dazu spielt *Pseudomonas aeruginosa* in Deutschland als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie eine untergeordnete Rolle (Welte et al., 2006).

1.2.2 Erreger der nosokomialen Pneumonie (HAP, VAP)

Nosokomiale Pneumonien werden hauptsächlich durch Bakterien verursacht. Pilze und Viren hingegen sind selten Erreger einer solchen Pneumonie bei immunkompetenten Patienten. Sie treten häufiger bei immunsupprimierten Patienten auf. Unter den grampositiven Bakterien sind *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* die häufigsten Pathogene. Daneben stellen gramnegative Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella spp.* und *Enterobacter spp.*), *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia* die am weit verbreitetsten Erreger dar (Dalhoff et al., 2012).

Während das Erregerspektrum der beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) gut dokumentiert ist, liegen hingegen wenige Daten über die Erreger der nicht-beatmungsassoziierten Pneumonie (HAP) vor (Niederman et al., 2005). Eine Übersicht über die relative Häufigkeit der Erreger der VAP zeigen Chastre & Fagon (2002) mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse aus 24 bakteriologischen Studien (1698 Fälle, 2490 Erreger) über das Erregerspektrum von beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (siehe Tabelle 3).

Pathogene	Häufigkeit (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24,4
<i>Acinetobacter spp.</i>	7,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,7
Enterobacteriaceae	14,1
Verteilung, wenn identifiziert:	
- <i>Klebsiella spp.</i>	15,6
- <i>Escherichia coli</i>	24,1
- <i>Proteus spp.</i>	22,3
- <i>Enterobacter spp.</i>	18,8
- <i>Serratia spp.</i>	12,1
- <i>Citrobacter spp.</i>	5,0
- <i>Hafnia alvei</i>	2,1
<i>Haemophilus spp.</i>	9,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,4
Spezifische Verteilung, falls ermittelt:	
- <i>Methicillin-resistenter S. aureus</i>	55,7
- <i>Methicillin-sensibler S. aureus</i>	44,3
<i>Streptococcus spp.</i>	8,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,1
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	1,2
<i>Neisseria spp.</i>	2,6
<i>Anaerobier</i>	0,9
<i>Pilze</i>	0,9
Andere (<1% jeder)	3,8
Einschließlich <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Moraxella spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	

Tabelle 3: Mittels Bronchoskopie ermitteltes Erregerspektrum von VAP-Patienten, basierend auf Ergebnissen von 24 Studien (in Anlehnung an Chastre & Fagon, 2002)

Das Erregerspektrum der HAP ist ähnlich dem der VAP. Ergebnisse einer Studie über das Erregerspektrum von HAP und VAP von Weber et al. (2007) zeigen, dass die Infektionsrate mit grampositiven Bakterien im Vergleich zu gramnegativen Bakterien bei Patienten mit HAP höher war, als bei Patienten mit VAP. Dabei war *S. aureus* der häufigste Erreger der HAP (33,7%; n=400). Der am zweithäufigsten identifizierte Erreger war *P. aeruginosa* (9,26%). Außerdem konnte eine Abhängigkeit des Erregerspektrums vom Zeitpunkt des Auftretts der Pneumonie im Krankenhaus beobachtet werden. Bei Patienten mit früh im Spital (<5 Tage nach Krankenhausaufnahme) erworbener Pneumonie wurden *S. pneumoniae* und *Oxacillin-sensibler-Staphylococcus aureus* häufiger identifiziert als bei Patienten mit spät im Spital (>5 Tage nach Krankenhausaufnahme) erworbener Pneumonie. Bei ihnen konnten *P. aeruginosa* und *Oxacillin-resistenter-Staphylococcus aureus* häufiger nachgewiesen werden (Weber et al., 2007).

1.3 Resistenzentwicklung wichtiger Pneumonieerreger

„Die Antibiotikaresistenz ist ein in Europa und weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem für Mensch und Tier, das zu begrenzten oder unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten führt und somit die Lebensqualität mindert“, betont der Rat der Europäischen Union in seinen Schlussfolgerungen zu den Auswirkungen der Antibiotikaresistenz in der Human- und Tiermedizin am 22. Juni 2012 (Rat der Europäischen Union, 2012).

Dabei trägt der übermäßige Antibiotikaverbrauch, der bereits 2002 auf 100 000 bis 200 000 Tonnen pro Jahr weltweit geschätzt wurde (Wise, 2002), maßgeblich zur verstärkten Resistenzentwicklung humaner Pathogene bei. Diese Entwicklung hat einen negativen Einfluss auf die effektive Behandlung von Infektionskrankheiten (Andersson & Hughes, 2010).

Der Antibiotikaverbrauch in Österreich im ambulanten Bereich lag 2010 im europäischen Vergleich mit 14,9 DDD (Defined Daily Dose) pro 1000 Einwohner pro Tag im unteren Drittel. In Griechenland war der Antibiotikaverbrauch am höchsten (39,4 DDD/1000 Einwohner/Tag), in Estland am niedrigsten (11,1 DDD/1000 Einwohner/Tag) (ECDC Surveillance Report, 2010).

Da Resistenzen der Bakterien gegen Antibiotika ein immer größer werdendes Problem darstellen, ist es für die Behandlung der Patienten mit Pneumonie wichtig, darüber Bescheid zu wissen und die Therapie an lokale Gegebenheiten anzupassen.

Die in diesem Kapitel beschriebene Resistenzentwicklung der für die Pneumonie relevanten Erreger (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (invasive Erreger) und *Haemophilus influenzae* (nicht-invasiver Erreger)) stützt sich auf österreichische Daten des internationalen Netzwerks „European Antimicrobial Resistance Surveillance Network“ (EARS-Net). Dabei wurden Daten von teilnehmenden österreichischen Laboratorien für die Resistenzbestimmung von invasiven Erregern (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*) nur von Blutkultur- bzw. Liquorisolaten verwendet (AURES, 2012).

Streptococcus pneumoniae

Die Resistenzlage von *Streptococcus pneumoniae* gegenüber Penicillinen ist in Österreich niedrig. Im Jahr 2012 wurden von insgesamt 298 Isolaten, 11 Isolate als „intermediär-resistent“ und 4 Isolate als „resistent“ beschrieben. Die MHK-Werte lagen bei allen 11 intermediär-resistenten Isolaten bei ≤ 1 mg/l. Im Zeitraum 2008-2012 lag die Resistenzrate (intermediär und resistent) von *Streptococcus pneumoniae* gegen Penicillinen zwischen 2,9% und 5,0% (AURES, 2012) (siehe Tabelle 4).

Hingegen sind die Resistenzraten von *S. pneumoniae* bei Makroliden höher als bei Penicillinen. Ein deutlicher Anstieg der Resistenzrate war im Jahr 2012 (17,8%), verglichen mit der Rate im Jahr 2011 (11,1%), zu vermerken (AURES, 2012) (siehe Tabelle 4).

Jahr	<i>S. pneumoniae</i> - Penicillin-Resistenz				<i>S. pneumoniae</i> - Makrolid-Resistenz			
	Gesamt-Isolate	Intermediär resist. Isolate	Hochgradig resist. Isolate	Resistenzrate in %	Gesamt-Isolate	Intermediär resist. Isolate	Hochgradig resist. Isolate	Resistenzrate in %
2008	369	14	3	4,6	352	4	37	11,7
2009	366	7	9	4,4	330	4	42	13,9
2010	360	6	8	3,9	330	1	33	10,3
2011	409	5	7	2,9	377	0	42	11,1
2012	298	11	4	5,0	326	2	56	17,8

Tabelle 4: Raten hochgradiger und intermediärer Resistenz bei *Streptococcus pneumoniae* bei Penicillinen und Makroliden im Zeitraum 2008 bis 2012 (in Anlehnung an AURES, 2012)

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus spielt vor allem als multiresistenter Erreger (MRSA; resistent gegen Methicillin, Oxacillin, Cefoxitin) der nosokomialen Pneumonie eine wichtige Rolle. Nach EARS-Net Daten war die MRSA-Rate im Jahr 2012 auf den Intensivstationen im Vergleich zu anderen Fachabteilungen im Krankenhaus (Interne-, Intensiv-, Kinder-, Urologie-, Chirurgie-, Hämatologie/Onkologie- Station) am höchsten (11,3%) (AURES, 2012).

Die MRSA-Rate lag im Zeitraum 2008-2012 zwischen 5,9% (2009) und 8,5% (2012) (AURES, 2012).

International gesehen lag Österreich mit einer MRSA-Rate von 7,7 % im Jahr 2012 im unteren Bereich (75,8% in Lettland; 0,7% in Schweden) (AURES, 2012).

Eine Resistenz gegen Vancomycin konnte 2012 bei keinem invasiven *Staphylococcus aureus*-Isolat bestätigt werden (AURES, 2012).

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa ist als Pathogen vor allem bei nosokomialen Pneumonien (besonders bei beatmeten Patienten) bedeutsam (Steinmetz, 2008).

Wie den EARS-Net Daten zu entnehmen ist, lassen die Resistenzraten von *Pseudomonas aeruginosa* bei Aminoglykosiden (Gentamicin, Tobramycin) von 2008-2010 einen stabilen Verlauf (zwischen 7,3% und 7,8%) beobachten. Ein Anstieg der Rate ist von 2010 (7,8%) auf 2011 (11,2%) zu erkennen. Im Jahr 2012 ist ein Rückgang der Resistenzrate auf 9,2% zu vermerken. Auch hier wurden die höchsten Resistenzraten auf Intensivstationen gefunden (AURES, 2012).

Betrachtet man die internationalen Daten über die Resistenz von *P. aeruginosa* gegen Aminoglykoside, befand sich Österreich im Jahr 2012 im unteren Mittelfeld (13,3%). Im Gegensatz zu Rumänien mit der höchsten (48,8%) und Schweden mit der niedrigsten Resistenzrate (1,7%) (AURES, 2012).

Resistenzdaten gegen Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin) zeigten einen stetigen Anstieg seit 2008 und erreichten 2011 einen Höhepunkt von 18,4%. 2012 lag die Resistenzrate bei 14,6% (AURES, 2012).

Auch die Resistenz gegen Ceftazidim ist seit 2008 (6,3%) angestiegen. 2012 erreichte die Resistenzrate 14,1%. Ein ähnlicher Verlauf lässt sich bei Piperacillin/Tazobactam erkennen (AURES, 2012).

Die Resistenzraten von *P. aeruginosa* bei Carbapenemen (Imipenem, Meropenem) zeigten eine Rückläufigkeit von 2008 bis 2009, stiegen 2010 an, verzeichneten 2011 wieder einen leichten Rückgang und stiegen 2012 auf 14,5% (AURES, 2012).

Nachstehende Tabelle zeigt einen Überblick über die Resistenzentwicklung von *P. aeruginosa* bei Aminoglykosiden, Fluorchinolonen, Ceftazidim, Piperacillin/Tazobactam und Carbapenemen im Zeitraum 2008-2012:

Jahr	R in % gegen Aminoglykoside	R in % gegen Fluor-Chinolone	R in % gegen Ceftazidim	R in % gegen Piperacillin/Tazobactam	R in % gegen Carbapeneme
2008 (n=521)	7,3	11,6	6,3	5,7	10,6
2009 (n=555)	7,1	12,2	6,6	6,7	8,9
2010 (n=540)	7,8	14,6	8,2	8,5	14,8
2011 (n=564)	11,2	18,5	10,4	13,2	13,3
2012 (n=622)	9,2	14,6	14,1	17,5	14,5

Tabelle 5: Resistenzraten bei *Pseudomonas aeruginosa* gegen diverse Antibiotika im Zeitraum 2007 bis 2011 (in Anlehnung an AURES, 2012)

R = Resistenz

Haemophilus influenzae

Die Resistenzentwicklung von *Haemophilus influenzae* im niedergelassenen Bereich und im Krankenhaus von 2008 bis 2012 ist in Tabelle 6 dargestellt (AURES, 2012):

Jahr	R in % gegen Ampicillin oder Amoxicillin		R in % gegen Aminopenicillin-Betalactamaseinhibitor		R in % gegen Fluorchinolone	
	KH	NG	KH	NG	KH	NG
2008	9,1 (n=679)	9,4 (n=1244)	1,8 (n=659)	0,0 (n=1244)	0,0 (n=768)	0,2 (n=1244)
2009	12,9 (n=977)	9,6 (n=1255)	2,2 (n=834)	0,1 (n=1255)	0,0 (n=966)	0,0 (n=1234)
2010	12,0 (n=1077)	9,9 (n=1161)	2,4 (n=850)	0,1 (n=1158)	0,3 (n=1048)	0,0 (n=1134)
2011	17,8 (n=904)	11,4 (n=1067)	3,2 (n=868)	0,7 (n=1068)	0,0 (n=834)	0,0 (n=1012)
2012	19,3 (n=992)	16,9 (n=1590)	9,3 (n=974)	7,8 (n=1587)	0,6 (n=949)	0,1 (n=1546)

Tabelle 6: Resistenzraten bei *Haemophilus influenzae* gegen diverse Antibiotika (in Anlehnung an AURES, 2012)

KH = Krankenhaus, NG = Niedergelassener Bereich

2 ZIEL

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, die Antibiotikatherapie bei Patienten mit Pneumonie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt zu evaluieren.

Hauptaugenmerk liegt auf den beiden Formen der Pneumonie, der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und der nosokomialen Pneumonie (HAP).

Die Antibiotikatherapien inklusive Therapiedauer, Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart der Antibiotika aller Patienten mit ambulant erworbener und nosokomialer Pneumonie werden erfasst. Die Antibiotikatherapien sollen mit den Guidelines aus dem deutsch- und englischsprachigen Raum, sowie mit den aktuellen Hausempfehlungen aus Eisenstadt verglichen werden.

Daneben dienen Laborparameter (CRP-Wert, Leukozytenzahl) und klinische Parameter (klinischer Allgemeinzustand, Veränderung der Körpertemperatur) zur Beurteilung des Therapieverlaufes.

3 GUIDELINES

3.1 Guidelines aus dem englischsprachigen Raum für die ambulant erworbene Pneumonie

3.1.1 Auflistung der Guidelines

Folgende Guidelines wurden zusammengefasst und gegenübergestellt:

- Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults – ATS/IDSA 2007
- Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 – British Thoracic Society – Community Acquired Pneumonia in Adults Guideline Group – BTS 2009

3.1.2 Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie

Laut den Guidelines der **ATS/IDSA (2007)** basiert die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie unter anderem auf dem Vorhandensein eines neuen oder progressiven Infiltrates, zusätzlich zu klinischen Symptomen (z.B. Husten, Thoraxschmerz, Sputum, Fieber).

Um ein solches Infiltrat sichtbar zu machen, empfiehlt die **ATS/IDSA (2007)** für alle Patienten mit Verdacht auf eine Pneumonie die Anfertigung eines Röntgenbildes mittels Röntgen-Thorax-Aufnahme oder anderen bildgebenden Verfahren (Moderate recommendation, Level III). Bei stationär behandelten Patienten soll bei Negativbefund nach 24-48 Stunden das Röntgen wiederholt werden.

Hingegen empfiehlt die **BTS (2009)** bei ambulanter Behandlung nicht für jeden Patienten mit Verdacht auf CAP eine Röntgenaufnahme. Besteht aber das Risiko, dass der Patient an einer Lungenkrankheit (z.B. Krebs) leidet, ist der Fortschritt der weiteren Therapie gefährdet oder könnte das Röntgenbild zu einer Differentialdiagnose und in weiterer Folge zu einer besseren Behandlung der Erkrankung verhelfen, so ist dennoch ein Röntgenbild anzufertigen (Grade D).

Außerdem soll nach **BTS (2009)** - Guidelines an allen Patienten, die stationär behandelt werden, eine Röntgenthorax-Aufnahme innerhalb von vier Stunden nach Einweisung gemacht werden (Grade D).

Vor Entlassung aus dem Krankenhaus muss bei genesenen Patienten der Röntgenvorgang nicht wiederholt werden. Nach den Empfehlungen der **BTS (2009)** soll sechs Wochen später jedoch ein Röntgen veranlasst werden, falls die Patienten noch Symptome einer Pneumonie zeigen oder ein erhöhtes Risiko für Malignität besteht (z.B. Raucher, Alter >50 Jahre). Bei persistierenden Symptomen und fortbestehenden radiologischen Abnormalitäten wird empfohlen, etwa sechs Wochen nach Beendigung der Therapie weitere Untersuchungen einzuleiten (Grade D).

In weiterer Folge empfehlen **ATS/IDSA (2007)** in ihren Leitlinien eine zum Nachweis spezifischer Erreger mikrobiologische Untersuchung für jene Patienten, bei denen ein Befund die Therapieentscheidung ändern könnte oder aus klinischen und epidemiologischen Gründen eine Erregerbesiedlung erwartet werden kann (Strong recommendation, Level II). Bei ambulant behandelten Patienten sind routinemäßige diagnostische Maßnahmen zum Erregernachweis optional. Bei hospitalisierten Patienten soll vor der Behandlung der Pneumonie sowohl eine Blut- (für Kultur) als auch eine Sputumprobe (bei Patienten mit produktivem Husten, für Kultur und Gramfärbung) genommen werden, falls bestimmte Kriterien (siehe Tabelle 7) gegeben sind (Moderate recommendation, Level I). Dabei werden Gramfärbungen und Kultur aus Sputumproben nur dann empfohlen, wenn eine gute Qualität gewährleistet werden kann (Moderate recommendation, Level II). Patienten, die an einer schweren Form der Pneumonie leiden, sind mithilfe von Blutkulturen, Urinantigentests auf *Legionella pneumophila* und *Streptococcus pneumoniae* und Sputumkulturen zu untersuchen. Handelt es sich um intubierte Patienten, so soll laut **ATS/IDSA (2007)** - Guidelines ein Trachealsekret zur weiteren Untersuchung entnommen werden (Moderate recommendation, Level II).

Routine diagnostic tests					
Outpatients with CAP	Optional (Moderate recommendation, Level III)				
Hospitalized with CAP	Recommended (Moderate recommendation, Level III)				
	Diagnostic Tests				
Indication	Blood culture	Sputum culture	Legionella UAT	Pneumococcal UAT	Other
Intensive care unit admission	X	X	X	X	X ^a
Failure of outpatient antibiotic treatment		X	X	X	
Cavitary infiltrates	X	X		X	X ^b
Leukopenia	X			X	
Active alcohol abuse	X	X	X	X	
Chronic severe liver disease		X			
Severe obstructive		X			
Asplenia (anatomic or functional)	X			X	
Recent travel (within past 2 weeks)			X		X
Positive Legionella UAT result		X ^c	NA		
Positive Pneumococcal UAT result	X	X		NA	
Pleural effusion	X	X	X	X	X ^d

Tabelle 7: Clinical indications for more extensive diagnostic testing (in Anlehnung an Mandell et al., 2007)

^a Endotracheal aspirate if intubated, possibly bronchoscopy or nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage

^b Fungal and tuberculosis cultures

^c Special media for *Legionella*

^d Thoracentesis and pleural fluid cultures

NA= not applicable, UAT = Urinary Antigen Test

Auch die Leitlinien der **BTS (2009)** empfehlen bei ambulant behandelten Patienten keine routinemäßige Erregeruntersuchung. Sputumuntersuchungen sollten jedoch angestrebt werden, wenn die Patienten nicht auf eine empirische Antibiotikatherapie ansprechen, oder aber der Verdacht auf eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* besteht. Eine weitere Ausnahme bildet der Ausbruch der „Legionärskrankheit“, wobei hier Untersuchungen wie Urinantigentests, PCR und serologische Untersuchungen eine Möglichkeit darstellen (Grade D). Von hospitalisierten Patienten soll bei mäßiger bis schwerer Pneumonie (hier zusätzlich eine Gramfärbung) vorzugsweise vor einer Antibiotikatherapie eine Blut- (Grade D) und eine Sputumkultur angelegt werden (Grade

A-). Außerdem wird bei mäßiger oder schwerer CAP ein Urin-Antigen-Test (UAT) auf Pneumokokken empfohlen (Grade A-). Auf *Legionellen* sollte ebenfalls bei schwerer Pneumonie (Grade B+), Patienten mit Risikofaktoren (Grade D) und während eines *Legionella*-Ausbruchs (Grade D) mittels Urin-Antigen-Test untersucht werden. Bei positivem Testergebnis wird empfohlen respiratorische Proben (Sputumkultur) zu nehmen.

Besteht ein Verdacht auf eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* ist laut **BTS (2009)** - Guidelines eine PCR, vorzugsweise des Sputums, anzufertigen. Ist Sputum nicht verfügbar, kann ein Rachenabstrich gemacht werden. Wird bei schwerem Verlauf der Krankheit *Chlamydia* erwartet, oder kann von einer Psittakose ausgegangen werden, soll ein Antigentest und/oder eine PCR gemacht werden. Tabelle 8 zeigt einen Überblick über diagnostische Empfehlungen der **BTS (2009)** (Grade D).

Indikation	Mikrobiol. Diagnostik	Blut-kultur	Sputum-probe	Legio-nella UAT	Pneumo-kokken UAT	PCR, UAT, Serol. Unters.	Unters. atypische/ virale Pathogene
Leichte CAP-ambulant	nicht routinemäßig empfohlen					X ^a	
Leichte CAP-stationär	nicht routinemäßig empfohlen					X ^a	
Mittelschwere CAP-stationär	empfohlen	X	X ^b	X ^c	X	X	
Schwere CAP-stationär	empfohlen	X	X ^d	X	X	X	X ^e

Tabelle 8: Empfehlungen der BTS für die mikrobiologischen Untersuchungen bei CAP (in Anlehnung an Lim et al., 2009)

^a nicht als Routineuntersuchung; Ausnahme: Krankheitsausbrüche (z.B. Legionärskrankheit), vermehrtes Auftreten von *Mycoplasmen*, andere epidemiologische Gründe; PCR für atypische Erreger und respiratorische Viren soll, falls möglich, der serologischen Untersuchung vorgezogen werden

^b Sputum für Kultur und Gramfärbung (bei Patienten vor einer Antibiotikatherapie), Sputum oder andere respiratorische Proben zum Nachweis von *Legionella* mittels Kultur oder Immunofluoreszenztest (falls verfügbar)

^c falls *Legionella*-Urin-Antigen-Test positiv, zusätzlich Kultur aus Proben aus Respirationstrakt

^d Sputum, oder andere durch invasive Technik gewonnene Proben aus dem Respirationstrakt für Kultur, Gramfärbung und Nachweis von *Legionella* mittels Kultur oder Immunofluoreszenztest

^e für Patienten, die nicht auf Beta-Laktam-Antibiotika ansprechen oder bei denen ein Verdacht auf atypische Pathogene besteht; PCR oder Immunofluoreszenztest aus Sputum oder anderen Proben zum Nachweis von *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Influenza A+B*, *Parainfluenza 1-3*, *Adenovirus*, *RS-Virus*, *Pneumocystis jirovecii*; Serologie-Tests sind auch unter bestimmten Umständen in Erwägung zu ziehen

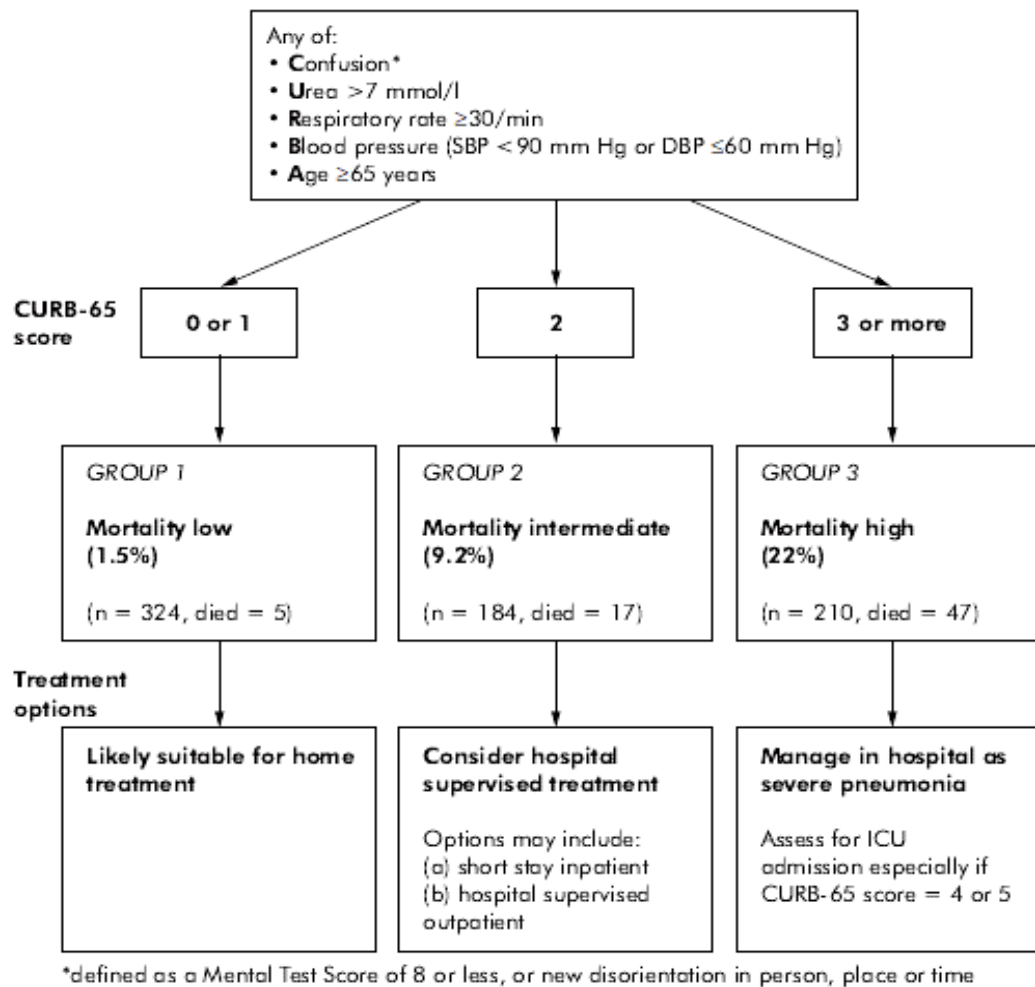
3.1.3 Ermittlung des Schweregrades der ambulant erworbenen Pneumonie und Entscheidung über Behandlungsort

Um Diagnose, Therapie und Ort der Behandlung (ambulant oder stationär) bei der ambulant erworbenen Pneumonie entsprechend wählen zu können, empfehlen sowohl die **ATS/IDSA (2007)** also auch die **BTS (2009)** die Verwendung von Punktesystemen zur Beurteilung der Mortalität und in Folge des Schweregrades der Krankheit.

Dabei empfiehlt die **ATS/IDSA (2007)** mithilfe des CURB-65-Index (6-Punktesystem; Score: 0,1, 2, 3, 4, 5) oder des PSI (Pneumonia Severity Index) herauszufinden, für welche Patienten eine Einweisung ins Krankenhaus notwendig ist und für welche eine ambulante Behandlung ausreicht (Strong recommendation, Level I).

Hingegen soll laut **BTS (2009)** der vereinfachte CRB-65-Score (5-Punktesystem; Score: 0,1, 2, 3, 4; nur klinische Parameter) außerhalb des Krankenhauses verwendet werden und bei der Entscheidung über ambulante oder stationäre Behandlung helfen, wobei der CURB-65-Index im Krankenhaus zur Bestimmung des Schweregrades der Pneumonie verwendet werden soll (Grade D).

Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen eine Übersicht über den CURB-65- bzw. CRB-65-Index und deren Interpretation nach Lim et al. (2003).



*defined as a Mental Test Score of 8 or less, or new disorientation in person, place or time

Abbildung 1: CURB-65-Score (Lim et al., 2003)

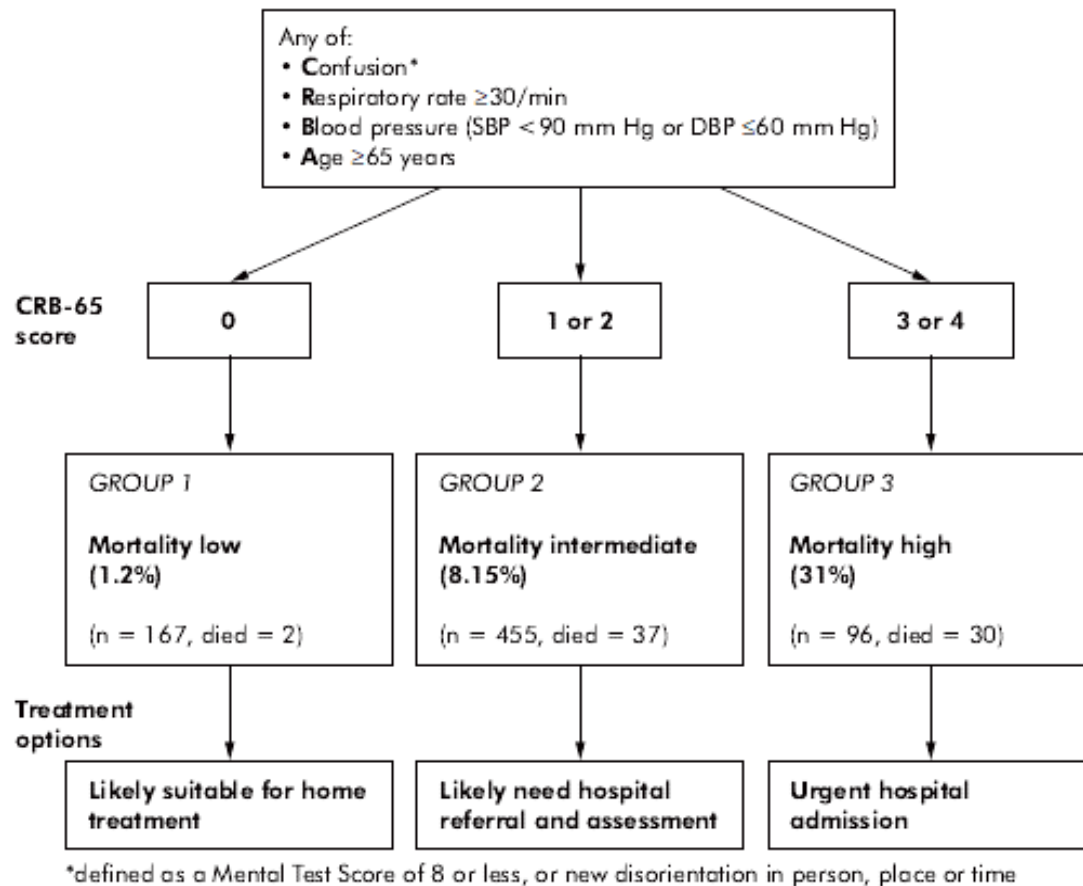


Abbildung 2: CRB-65-Score (Lim et al., 2003)

Für Patienten mit einem CURB-65-Score ≥ 2 empfehlen **ATS/IDSA (2007)** eine intensive Behandlung der Patienten. Dies bedeutet eine Einweisung ins Krankenhaus oder aber, falls möglich, eine Behandlung zu Hause (Moderate recommendation, Level III).

Außerdem ist laut **ATS/IDSA (2007)** eine direkte Aufnahme in die Intensivstation vorgesehen, wenn die Patienten drei der vorgegebenen Kriterien („Minor criteria“) für eine schwere CAP (sCAP; severe CAP) aufweisen (Moderate recommendation, Level II):

- Atemfrequenz ≥ 30 Atemzüge/min
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 250
- Multilobuläre Infiltrate
- Verwirrtheit/Desorientiertheit
- Urämie (BUN level, ≥ 20 mg/dL)
- Leukopenie (WBC count, < 4000 cells/mm³)
- Thrombozytopenie (platelet count, < 100.000 cells/mm³)
- Hypothermie (Körpertemperatur $< 36^\circ\text{C}$)
- Hypotension mit erforderlichem Volumenersatz

Bei Vorliegen einer der folgenden „Major criteria“ besteht eine absolute Indikation für die Intensivstation (Strong recommendation, Level II):

- Invasive Beatmung
- Septischer Schock und Gabe von Vasopressoren erforderlich

Der PSI, der in den USA entwickelt wurde und dessen Anwendung von der **ATS/IDSA (2007)** empfohlen wird, teilt Patienten in fünf Kategorien ein, die auf einer 30-Tage-Mortalität basieren. Dabei werden demographische Faktoren (Alter, Geschlecht), Begleiterkrankungen (z.B. Krebs, Leber-, Nierenerkrankung), Ergebnisse der körperlichen Untersuchung (z.B. Atemfrequenz ≥ 30 /min, Systolischer Blutdruck ≤ 90 mm Hg, Puls ≥ 125 /min), Laborparameter (z.B. BUN ≥ 30 mg/dl, Glucose ≥ 250 mg/dl, Hämatokrit ≤ 30 %) und der radiologische Befund (Pleuraerguss) betrachtet und anhand dessen Punkte vergeben. Patienten in der Kategorie I, II und III haben ein niedriges Sterberisiko und können außerhalb des Krankenhauses bzw. durch einen kurzen Spitalsaufenthalt behandelt werden. Patienten in der Kategorie IV und V sollen im Krankenhaus behandelt werden (Fine et al., 1997).

Einen Überblick darüber gibt Tabelle 9:

Mortalitätsrisiko	Kategorie	Punkte	Mortalitätsrate in %	Behandlungsort
Niedrig	I*		0,1	ambulant
Niedrig	II	≤ 70	0,6	ambulant
Niedrig	III	71-90	0,9	ambulant bzw. kurz stationär
Mäßig	IV	91-130	9,3	stationär
Hoch	V	>130	27,0	stationär

Tabelle 9: Pneumonia Severity Index - Überblick (in Anlehnung an Fine et al., 1997)

*Fehlen jeglicher Risikofaktoren (z.B. Begleiterkrankungen, Alter >50, Temperatur <35°C oder ≥40°C)

Darüber hinaus empfehlen aber sowohl **ATS/IDSA (2007)** als auch **BTS (2009)**, dass letztendlich die klinische Gesamtbeurteilung und das Einschätzungsvermögen durch die Ärzte über die Behandlung entscheiden.

3.1.4 Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie

Die antiinfektive Therapie der CAP gliedert sich in die „Empirische antimikrobielle Therapie“ und die „Erregerspezifische Therapie“.

3.1.4.1 Empirische antimikrobielle Therapie

Für die Wahl der Antibiotika werden die Patienten laut **ATS/IDSA (2007)** nach Behandlungsort (ambulant, stationär, stationär/intensiv) eingeteilt.

Die Empfehlungen der **ATS/IDSA (2007)** für die Behandlung der CAP nach Behandlungsort sind in folgender Tabelle dargestellt:

Ambulante Behandlung	
Bisher gesunde Patienten, ohne Risikofaktoren für „DRSP“ (Drug resistant <i>S. pneumoniae</i>), keine Antibiotikavorthherapie in den letzten 3 Monaten:	
Antibiotika 1. Wahl	Azithromycin/Clarithromycin/Erythromycin (Strong recommendation, Level I)
Antibiotika 2. Wahl	Doxycyclin (Weak recommendation, Level III)
Patienten mit Begleiterkrankungen (chronische Herz-, Lungen-, Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Alkoholismus, Asplenie), Immunsuppression, Antibiotikavorthherapie innerhalb der letzten drei Monate, weitere Risikofaktoren für eine Infektion mit „DRSP“:	
Antibiotika 1. Wahl	Moxifloxacin/Levofloxacin (750 mg)/Gemifloxacin (Strong recommendation, Level I)
Antibiotika 1. Wahl	Amoxicillin (hoch dosiert, z.B. 3 x 1 g/Tag)/Amoxicillin-Clavulansäure (2 x 2 g/Tag)/Ceftriaxon (bei parenteraler Therapie)
Antibiotika 2. Wahl	Cefpodoximproxetil/Cefuroxim (2 x 500 mg/Tag)
Kombination mit	Azithromycin/Clarithromycin/Erythromycin bzw. Doxycyclin (Strong recommendation, Level I)
Anmerkung	Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie soll ein Antibiotikum aus einer anderen Gruppe gewählt werden
CAP in Regionen mit einer hohen Infektionsrate (>25%) von hochgradig Makrolid-resistenten <i>S. pneumoniae</i> (MIC $\geq$ 16 μ g/ml):	
Antibiotika 1. Wahl	Ceftriaxon/Cefpodoximproxetil/Cefuroxim
Kombination mit	Doxycyclin (Moderate recommendation, Level III)
Stationäre Behandlung – Normalstation	
Antibiotika 1. Wahl	Fluorchinolon (auch bei Penicillinallergie) (Strong recommendation, Level I)
Antibiotika 1. Wahl	Cefotaxim/Ceftriaxon/Ampicillin/Ertapenem
Kombination mit	Makrolid bzw. Doxycyclin (Strong recommendation, Level I)
Stationäre Behandlung – Intensivstation	
Antibiotika 1. Wahl	Cefotaxim/Ceftriaxon/Ampicillin-Sulbactam
Kombination mit	Fluorchinolon (Level I)/Azithromycin (Level II) (Strong recommendation)
Penicillinallergie	Fluorchinolon, Aztreonam

Tabelle 10: Empfehlungen der ATS/IDSA (2007) für die empirische Behandlung der CAP in Abhängigkeit des Behandlungsortes

Die **BTS (2009)** gliedert die Patienten nach Schweregrad der Pneumonie bzw. Behandlungsort (siehe Tabelle 11).

Schweregrad: leicht - Ambulante Behandlung (CURB65 = 0-1; CRB65 = 0; mortality: <3%)	
Antibiotika 1. Wahl	Amoxicillin (3 x 500 mg/Tag p.o.) (Grade D)
Antibiotika 2. Wahl	Doxycyclin (200 mg loading dose, dann 100 mg p.o.)/ Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o.)
Schweregrad: leicht – Stationäre Behandlung – Normalstation (CURB65 = 0-1; mortality: <3%; Krankenhausaufnahme aus anderen Gründen, z.B. sozialer Hintergrund, Komorbidität)	
Antibiotika 1. Wahl	Amoxicillin (3 x 500 mg/Tag p.o.)
Antibiotika 1. Wahl (parenteraler Therapie)	Amoxicillin (3 x 500 mg/Tag i.v.)
Antibiotika 2. Wahl	Doxycyclin (200 mg loading dose, dann 100 mg p.o.)/ Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o.)
Schweregrad: mäßig – Stationäre Behandlung – Normalstation (CURB65 = 2; mortality: 9%)	
Antibiotika 1. Wahl	Amoxicillin (3 x 500 mg – 1 g/Tag p.o.)
Kombination mit	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o.) (Grade D)
Antibiotika 1. Wahl (parenteraler Therapie)	Amoxicillin (3 x 500 mg/Tag i.v.)/Benzylpenicillin (4 x 1,2 g/Tag i.v.)
Kombination mit	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag i.v.) (Grade D)
Antibiotika 2. Wahl	Doxycyclin (200 mg loading dose, dann 100 mg p.o.)/Levofloxacin (1 x 500 mg/Tag p.o.)/Moxifloxacin (1 x 400 mg/Tag p.o.)
Schweregrad: hoch – Stationäre Behandlung – evtl. Intensivstation (CURB65 = 3-5; mortality: 15-40%)	
Antibiotika 1. Wahl	Co-Amoxiclav (3 x 1,2 g/Tag i.v.)
Kombination mit	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag i.v.) (Grade C)
Verdacht auf Legionella	Zusätzlich Levofloxacin
Antibiotika 2. Wahl	Benzylpenicillin (4 x 1,2 g/Tag i.v.)
Kombination mit	Levofloxacin (2 x 500 mg/Tag i.v.)/Ciprofloxacin (2 x 400 mg/Tag i.v.)
Antibiotika 2. Wahl	Cefuroxim (3 x 1,5 g/Tag i.v.)/Cefotaxim (3 x 1 g/Tag i.v.)/Ceftriaxon (1 x 2 g/Tag i.v.)
Kombination mit	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag i.v.) (Grade C)
Verdacht auf Legionella	Zusätzlich Levofloxacin

Tabelle 11: Empfehlungen der BTS (2009) für die empirische Antibiotikatherapie der CAP bei erwachsenen Patienten (in Anlehnung an Lim et al., 2009)

3.1.4.2 Erreger-spezifische Therapie

Liegt ein Erregernachweis durch mikrobiologische Diagnostik vor, soll nach Empfehlungen von **ATS/IDSA (2007)** und **BTS (2009)** die mikrobielle Therapie, spezifisch gegen den bzw. die identifizierten Erreger gerichtet werden (Moderate recommendation, Level III; Grade C). Tabelle 12 zeigt die Empfehlungen der **ATS/IDSA (2007)** und der **BTS (2009)** bei bestimmten Erregern.

Guide-line	Therapie 1. Wahl	Therapie 2. Wahl
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	Ohne Penicillin-Resistenz (MIC < 2 µg/ml)	
IDSA/ATS (2007)	Penicillin G/Amoxicillin	Makrolide/ orale Cephalosporine (Cefpodoximproxetil, Cefprozil, Cefuroxim, Cefdinir, Cefditoren)/ parenterale Cephalosporine (Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim)/ Clindamycin/Doxycyclin/Fluorchinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin, Gemifloxacin (nicht 1. Wahl), Ciprofloxacin)
	Bei Penicillin-Resistenz (MIC ≥ 2 µg/ml)	
IDSA/ATS (2007)	nach Empfindlichkeit ausgewählte Antibiotika: Cefotaxim/Ceftriaxon/Fluorchinolone	Vancomycin/Linezolid/Amoxicillin (hoch dosiert: 3 g/Tag; MIC ≤ 4 µg/ml)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
BTS (2009)	Amoxicillin (3 x 500mg – 1g/Tag p.o.)/ Benzylpenicillin (4 x 1,2g/Tag i.v.)	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o.)/ Cefuroxim (3 x 0,75-1g/Tag i.v.)/ Cefotaxim (3 x 1-2g/Tag i.v.)/ Ceftriaxon (1 x 2 g/Tag i.v.)
	<i>Haemophilus influenzae</i> (nicht-β-Laktamase-produzierend)	
IDSA/ATS (2007)	Amoxicillin	Fluorchinolone/Doxycyclin/Azithromycin/Clarithromycin
BTS (2009)	Amoxicillin (3 x 500 mg/Tag p.o./i.v.)	Cefuroxim (3 x 750mg-1,5 g/Tag i.v.)/ Cefotaxim (3 x 1-2g/Tag i.v.)/ Ceftriaxon (1 x 2 g/Tag i.v.)/ Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin (p.o./i.v.))
	<i>Haemophilus influenzae</i> (β -Laktamase-produzierend)	
IDSA/ATS (2007)	Cephalosporin 2./3.Generation/Amoxicillin-Clavulansäure	Fluorchinolone/Doxycyclin/Azithromycin/Clarithromycin
BTS (2009)	Co-Amoxiclav (3 x 625 mg/Tag p.o. oder 3 x 1,2 g/Tag i.v.)	Cefuroxim (3 x 750mg-1,5 g/Tag i.v.)/ Cefotaxim (3 x 1-2g/Tag i.v.)/ Ceftriaxon (1 x 2 g/Tag i.v.)/ Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin (p.o./i.v.))

Guide-line	Therapie 1. Wahl	Therapie 2. Wahl
	<i>Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae</i>	
IDSA/ATS (2007)	Makrolid/ Tetracyclin	Flourchinolone
BTS (2009)	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o./i.v.)	Doxycyclin (200 mg loading dose, dann 1 x 100 mg/Tag)/ Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin p.o./ i.v.)
	<i>Legionella spp.</i>	
IDSA/ATS (2007)	Flourchinolone/Azithromycin	Doxycyclin
BTS (2009)	Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin p.o./i.v.)	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o./i.v.)/ Azithromycin (falls notwendig; in bestimmten Ländern)
	<i>Chlamydophila psittaci/Coxiella burnetii</i>	
IDSA/ATS (2007)	Tetracyclin	Makrolid
BTS (2009)	Doxycyclin (200 mg loading dose, dann 1 x 100 mg/Tag)	Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o./i.v.)
	<i>Enterobacteriaceae</i>	
IDSA/ATS (2007)	Cephalosporine 3. Generation/ Carbapenem (1. Wahl, bei Extended-Spectrum- β -Laktamase-Produzenten) (Imipenem-cilastatin, Meropenem, Ertapenem)	β-Laktam-AB/β-Laktamase-Inhibitor (Piperacillin-Tazobactam, Ticarcillin-Clavulanat, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin-Clavulanat)
BTS (2009)	Cefuroxim (3 x 1,5 g/Tag)/ Cefotaxim (3 x 1-2g/Tag i.v.)/ Ceftriaxon (2 x 1-2 g/Tag i.v.)	Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin i.v.)/ Imipenem (4 x 400 mg/Tag i.v.)/ Meropenem (3 x 0,5-1 g i.v.)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
IDSA/ATS (2007)	Anti-Pseudomonas-β-Laktam-AB (Ticarcillin, Piperacillin, Ceftazidim, Aztreonam, Imipenem, Meropenem) PLUS Ciprofloxacin/Levofloxacin (750 mg/Tag)/ Aminoglykosid	Aminoglykosid PLUS Ciprofloxacin/Levofloxacin (750 mg/Tag)
BTS (2009)	Ceftazidim (3 x 2 g/Tag i.v.) PLUS Gentamicin/Tobramycin (close monitoring)	Ciprofloxacin (2 x 400 mg/Tag i.v.)/ Piperacillin (3 x 4 g/Tag i.v.) PLUS Gentamicin/Tobramycin
	<i>Staphylococcus aureus</i> (nicht-Methicillin-resistant)	
IDSA/ATS (2007)	Anti-Staphylococcus-Penicillin (Nafcillin, Oxacillin, Flucloxacillin)	Cefazolin/Clindamycin
BTS (2009)	Flucloxacillin (4 x 1-2 g/Tag i.v.) +/- Rifampicin (1-2 x 600 mg/Tag p.o./i.v.)	-
	<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistant)	
IDSA/ATS (2007)	Vancomycin/Linezolid	Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Guide-line	Therapie 1. Wahl	Therapie 2. Wahl
	Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)	
BTS (2009)	Vancomycin (2 x 1 g/Tag i.v.)/ Linezolid (2 x 600 mg/Tag i.v.)/ Teicoplanin (2 x 400 mg/Tag i.v.) +/- Rifampicin (1-2 x 600 mg/Tag p.o./i.v)	-
	Influenzavirus	
IDSA/ATS (2007)	Oseltamivir/Zanamivir (innerhalb von 48 h nach Auftreten der Symptome)	-
	Anaerobier (Aspirationspneumonie)	
IDSA/ATS (2007)	β-Laktam-AB/β-Laktamase-Inhibitor (Piperacillin/Tazobactam, Ticarcillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure)/ Clindamycin	Carbapenem
BTS (2009)	Co-Amoxiclav (3 x 1,2 g/Tag i.v.)	-

Tabelle 12: Empfehlungen der IDSA/ATS (2007) und BTS (2009) für die Erreger-spezifische Therapie der CAP

3.1.4.3 Beginn der antimikrobiellen Therapie

Für Patienten, die ambulant behandelt werden und für die keine Einweisung ins Krankenhaus vorgesehen ist, wird kein zeitlicher Rahmen für den Beginn der Antibiotikatherapie empfohlen.

Patienten, deren Pneumonie im Krankenhaus behandelt wird, sollen laut **ATS/IDSA (2007)** die erste Dosis des Antibiotikums schon in der Notfallambulanz erhalten (Moderate recommendation, Level III).

Laut **BTS (2009)** soll die erste Antibiotikagabe erfolgen, sobald die Diagnose bestätigt ist (Grade D). Die **BTS (2009)** empfiehlt, dass die Diagnose mittels Röntgenthorax-Aufnahme und anschließender Behandlung innerhalb von vier Stunden nach Einlieferung in das Krankenhaus gestellt werden soll (Grade B-).

Besteht vor Einlieferung in das Krankenhaus die Gefahr, dass die CAP lebensbedrohlich ist, empfiehlt die **BTS (2009)** die Gabe von Penicillin G (1,2 g; i.v.) oder Amoxicillin (1 g; p.o.) durch den behandelnden Arzt bereits im ambulanten Bereich (Grade D). Außerdem soll laut **BTS (2009)** bei Verdacht auf schwere CAP und wahrscheinlicher Überstellung ins

Krankenhaus, der Patient durch den Arzt antibiotisch therapiert werden, wenn die Überstellung nicht innerhalb von sechs Stunden erfolgen wird (Grade D).

3.1.4.4 Dauer der antimikrobiellen Therapie

ATS/IDSA (2007) sehen eine Therapie von mindestens fünf Tagen vor. Eine Beendigung der Antibiotikatherapie ist bei folgenden Faktoren möglich (Moderate recommendation, Level II):

- Fieberfrei für 48-72 Stunden
- Nicht mehr als ein CAP-assoziiertes Symptom klinischer Instabilität

Eine längere Behandlungsdauer kann laut **ATS/IDSA (2007)** notwendig sein, falls die Patienten auf die initiale Antibiotikatherapie nicht ansprechen oder der Krankheitsverlauf durch andere Infektionen (z.B. Meningitis, Endokarditis) verkompliziert wird (Weak recommendation, Level III).

Die **BTS (2009)** empfiehlt für leichte, mäßige und unkomplizierte Pneumonien eine Behandlungsdauer von sieben Tagen. Für Patienten mit schwerer Pneumonie und nicht identifiziertem Erregerspektrum soll die antibiotische Behandlung sieben bis zehn Tage dauern. Dies kann je nach klinischer Beurteilung bis zu 14 oder 21 Tagen verlängert werden (Grade C).

3.1.4.5 Applikationsart der Antibiotika-Präparate und Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie

Wie den **ATS/IDSA (2007)** - Leitlinien zu entnehmen ist, werden Antibiotika bei ambulant behandelten Patienten auf peroralem Weg verabreicht. Patienten, die im Krankenhaus auf einer Normalstation bzw. Intensivstation therapiert werden, sollen initial vorzugsweise parenteral behandelt werden.

Die **BTS (2009)** beschreibt diesbezüglich genaue Kriterien, wann eine Antibiotikatherapie peroral oder parenteral appliziert werden soll. Parenterale Therapie ist bevorzugt, wenn folgendes vorliegt:

- Schwergradige CAP
- Verlust des Schluckreflexes
- Bewusstseinstörung
- Malabsorption

Die Antibiotikatherapie kann laut **BTS (2009)** p.o. erfolgen, wenn folgendes erfüllt wird (Grade B+):

- Ambulante Behandlung
- Behandlung im Krankenhaus, wenn die Pneumonie nicht schwer verläuft und keine weiteren Kontraindikationen vorliegen

Eine Umstellung der Therapie von intravenös auf oral soll nach den Guidelines der **ATS/IDSA (2007)** erfolgen, sobald der Patient hämodynamisch stabil ist, sein klinischer Zustand besser geworden ist, er einen funktionsfähigen Gastrointestinaltrakt hat und in der Lage ist, Medikamente oral einzunehmen (Strong recommendation, Level II). Bestehen außerdem keine weiteren medizinischen Probleme und zeigen die Patienten klinische Stabilität, sollten die Antibiotika peroral verabreicht werden (Moderate recommendation, Level II).

Laut **BTS (2009)** soll eine Umstellung bei folgenden Punkten in Erwägung gezogen werden (Grade B+):

- fieberfrei > 24 h
- Herzfrequenz < 100/min
- Keine Tachypnoe
- Orale Flüssigkeitsaufnahme möglich
- Keine Hypotonie
- Verbesserte Leukozytenzahl
- Keine bakteriellen Infektionen
- Kein mikrobiologischer Nachweis einer Infektion durch Legionella, Staphylococcus und gramnegative Enterobakterien
- Keine Malabsorption

3.1.5 Inadäquates Ansprechen auf die antimikrobielle Therapie

Die **ATS/IDSA (2007)** halten sich bei der Unterteilung der therapieresistenten Pneumonie an jene von Anrancia et al. (2000) und unterscheiden zwei Formen: die „progrediente Pneumonie“ und die „verzögert ansprechende Pneumonie“. Bei der progredienten Pneumonie handelt es sich laut **ATS/IDSA (2007)** um eine Pneumonie, die trotz antimikrobieller Therapie mit Verschlechterung des klinischen Zustandes und einer Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz und/oder eines septischen Schocks einhergeht. Diese Form tritt für gewöhnlich innerhalb der ersten 72 Stunden nach Einweisung ins Krankenhaus auf.

Die verzögert ansprechende Pneumonie liegt laut **ATS/IDSA (2007)** dann vor, wenn klinische Stabilität innerhalb von 72 Stunden nicht erreicht wird.

Mögliche Ursachen des Therapieversagens bei einer CAP sind nach **ATS/IDSA (2007)** und **BTS (2009)** unter anderem:

- Resistente Mikroorganismen
- Nosokomiale Pneumonie
- Nicht-identifizierte Erreger
- Pleuraerguss/Empyem
- Nosokomiale Superinfektion
- Komplikationen der CAP (z.B. Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie, Lungenabszess)
- Verschlechterung von Co-Morbiditäten
- Nicht-infektiöse Erkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, Lungenembolie)
- Falschdiagnose (z.B. ARDS, Lungenembolie)
- Weitere Infektionen (z.B. Meningitis, Endokarditis, Arthritis)
- Falsche Dosierung des Antibiotikums
- Schlechte Aufnahme bei oraler Applikation
- Überempfindlichkeit gegen das verabreichte Antibiotikum

Bei inadäquatem Ansprechen auf die Antibiotikatherapie empfiehlt die **BTS (2009)** eine sorgfältige Aufnahme der Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Überprüfung

der bisher verordneten Antibiotika und deren Dosierung und die Begutachtung aller verfügbaren Untersuchungsergebnisse durch einen erfahrenen Arzt. Weitere Untersuchungen sollen eine erneute Röntgenthorax-Aufnahme, die Bestimmung des C-reaktiven Proteins, die Bestimmung der Leukozytenzahl und ausführlichere mikrobiologische Diagnostik beinhalten (Grade D).

Die **ATS/IDSA (2007)** weisen darauf hin, dass ein Nicht-Ansprechen auf die Antibiotikatherapie zu mindestens einer von drei klinischen Entscheidungen führt:

- Intensive Behandlung des Patienten
- Weitere diagnostische Maßnahmen
- Eskalation oder Änderung der Therapie

Außerdem befinden **ATS/IDSA (2007)** weitere Untersuchungen wie eine Computertomographie des Thorax (zur Abgrenzung nicht-infektiöser Erkrankungen wie Bronchiolitis obliterans), eine Pleurapunktion bei Pleuraerguss (z.B. Empyem, als Grund für Therapieversagen) und bronchoskopische Untersuchungen (BAL, transbronchiale Biopsie) für sinnvoll.

Genauere Empfehlungen betreffend Diagnostik und Therapie der Pneumonie bei inadäquatem Ansprechen auf die Behandlung sind den britischen und amerikanischen Guidelines nicht zu entnehmen. Hingegen gibt die S-3-Leitlinie aus Deutschland (siehe Kapitel 3.3) genauere Angaben diesbezüglich.

3.2 Guidelines aus dem englischsprachigen Raum für die nosokomiale Pneumonie

3.2.1 Auflistung der Guidelines

Folgende Guidelines wurden zusammengefasst und gegenübergestellt:

- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia – Official Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America (2005) – ATS/IDSA 2005
- Guidelines for the Management of Hospital-acquired Pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (2008) – BSAC 2008

3.2.2 Diagnose der nosokomialen Pneumonie

Eine nosokomiale Pneumonie kann bei Anwendung klinischer Diagnostik laut **ATS/IDSA (2005)** und **BSAC (2008)** in nähere Betrachtung gezogen werden, bei folgenden Kriterien:

- Neues bzw. progredientes Infiltrat im Röntgenbild
- Fieber > 38°C (bzw. >38,3°C laut BSAC)
- Leukozytose oder Leukopenie
- Purulentes Sekret

Die **ATS/IDSA (2005)** empfehlen mit der antimikrobiellen Therapie zu beginnen, falls zusätzlich zu einem Infiltrat mindestens zwei von den drei oben genannten klinischen Symptomen auftreten (Level II).

Außerdem werden in den **ATS/IDSA Guidelines (2005)** folgende diagnostische Methoden empfohlen:

- Untersuchung der Patienten und Anamneseerhebung (Level II)
- Röntgen-Thorax (vorzugsweise posterior-anterior und lateral, falls nicht beatmet) (Level II)
- Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung, Blutgasanalyse (bei Verdacht auf metabolische oder respiratorische Azidose; vor allem bei beatmeten Patienten) und weitere Labordiagnostik (Blutbild, Serumelektrolyte, Nieren- und Leberfunktion) (Level II)
- Blutkultur bei Patienten mit Verdacht auf VAP (Level II)
- Pleurapunktat bei Patienten mit Pleuraerguss (Level III)
- Gewinnung von respiratorischen Sekreten bei allen Patienten mit Verdacht auf HAP vor Änderungen in der Antibiotikatherapie (Trachealsekret, BAL, PSB) (Level II)

Bei Verdacht auf eine Pneumonie soll laut **BSAC (2008)** ein Röntgenthorax erfolgen und falls möglich mit vorausgegangenen Röntgenaufnahmen verglichen werden (Grade D).

Betreffend mikrobiologischer Diagnostik raten **ATS/IDSA (2005)** dazu, die Methode (bronchoskopische Technik bzw. nicht-bronchoskopische Technik) nach medizinischer Fachkompetenz und Erfahrung, Möglichkeit und Kosten auszuwählen (Level II).

Auch die **BSAC (2008)** schlägt vor, die günstigste, schnellste und am wenigsten invasive Methode zur Probennahme für die mikrobiologische Diagnose der HAP zu wählen (z.B. nicht-bronchoskopische BAL) (Grade GPP).

3.2.3 Therapie der nosokomialen Pneumonie

Die Therapie der nosokomialen Pneumonie umfasst vor allem die Antibiotikatherapie. Dabei werden Patienten zunächst, basierend auf der Kenntnis über lokal auftretende Erreger und deren Ansprechen auf Antibiotika, empirisch behandelt. Nach Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik (z.B. Blutkultur, respiratorische Proben) kann auf eine Pathogen-spezifische Therapie umgestellt werden (Niederman et al., 2005).

3.2.3.1 Empirische antimikrobielle Therapie

Die Wahl des Antibiotikums basiert laut **amerikanischen Guidelines (2005)** darauf, ob auf Risikofaktoren für multiresistente Erreger bestehen (Level III). Zu diesen Risikofaktoren zählen laut **ATS/IDSA (2005)** eine vorausgegangene Antibiotikatherapie (innerhalb der letzten 90 Tage), ein Krankenhausaufenthalt über fünf Tage, eine immunsuppressive Krankheit bzw. Therapie und Faktoren, die für eine HCAP sprechen (Krankenhausaufenthalt > 2 Tage in den letzten 90 Tagen, Herkunft aus Pflegeeinrichtung, häusliche Pflege, chronische Dialyse, Familienmitglied mit multiresistenten Erregern). Zusätzlich sollen lokale Resistenzen (im ambulanten Bereich bzw. Krankenhaus) in die Entscheidung über die Wahl des Antibiotikums einfließen (Level II).

Die **britischen Guidelines (2008)** empfehlen bei der Wahl des Antibiotikums, basierend auf der Kenntnis über häufige Erreger und deren Empfindlichkeit auf der jeweiligen Krankenhausabteilung, vor allem auf Faktoren wie Dauer des Spitalsaufenthaltes (early- bzw. late-onset), antibiotische Vortherapie, Komorbiditäten und die Kenntnis über lokale Pathogene und deren Antibiotikaempfindlichkeit zu achten (Grade A). Genauere Empfehlungen werden von der **BSAC (2008)** nur für die früh im Krankenhaus erworbene Pneumonie beschrieben.

Die nachstehende Tabelle veranschaulicht die Empfehlungen der **ATS/IDSA (2005)** und der **BSAC (2008)** für die initiale Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie:

ATS/IDSA (2005)	
Early-onset (innerhalb der ersten vier Tage nach Hospitalisation erworben) HAP, VAP und HCAP bei Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger:	
Potentielle Erreger	<i>Streptococcus pneumoniae</i> / <i>Haemophilus influenzae</i> / <i>Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus</i> / <i>E. coli</i> / <i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Enterobacter species</i> / <i>Proteus species</i> / <i>Serratia marcescens</i> (Level II)
Empfohlene Antibiotika	Aminopenicillin-AB/β-Laktamase-Inhibitor (Ampicillin/Sulbactam i.v.)/ Cephalosporin 3. Generation (Ceftriaxon i.v.)/ Carbapenem (Ertapenem i.v.)/ Fluorchinolon (Levofloxacin i.v., Moxifloxacin i.v., Ciprofloxacin i.v.) (Level II)
Late-onset (mindestens 5 Tagen nach Hospitalisation erworben) HAP, VAP und HCAP bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger:	
Potentielle Erreger	Potentielle Erreger der early-onset-HAP (siehe oben) PLUS multiresistente Erreger: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ¹ , <i>Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus</i> , <i>Legionella pneumophila</i> ² (Level II)
Empfohlene Antibiotika	β-Laktam-AB (Cefepim (2-3 x 1-2 g/Tag i.v.) Ceftazidim (3 x 2 g/Tag i.v.)/ Carbapenem (Imipenem (4 x 500 mg/Tag i.v. oder 3 x 1 g/Tag i.v.), Meropenem (3 x 1 g/Tag i.v.)/ β-Laktam-AB/β-Laktamase-Inhibitor (Piperacillin-Tazobactam (4 x 4,5 g/Tag i.v.)) PLUS Fluorchinolon (Ciprofloxacin (3 x 400 mg/Tag i.v.), Levofloxacin (1 x 750 mg/Tag i.v.)/ Aminoglykosid (Amikacin (20mg/kg/Tag i.v.), Tobramycin (7 mg/kg/Tag i.v.), Gentamicin (7 mg/kg/Tag i.v.)) Evtl. PLUS (wenn potentieller Erreger: MRSA) Linezolid (2 x 600 mg/Tag i.v.)/ Vancomycin (2 x 15 mg/kg/Tag i.v.) (Level II)
Anmerkung	Bei vorangegangener Antibiotikatherapie soll ein Antibiotikum aus einer anderen Gruppe gewählt werden (Level III)
BSAC (2008)	
Early-onset Infektion, keine Antibiotikavorthherapie, keine weiteren Risikofaktoren:	
Empfohlene Antibiotika	Co-Amoxiclav/Cefuroxim (Grade GPP)
Early-onset Infektion, Antibiotikavorthherapie u./o. weitere Risikofaktoren:	
Empfohlene Antibiotika	Cefotaxim/Ceftriaxon/Fluorchinolon/Piperacillin-Tazobactam (Grade GPP)

Tabelle 13: Empfehlungen der ATS/IDSA (2005) und der BSAC (2008) für die empirische Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie

¹ Wenn *Klebsiella pneumoniae* erwartet wird, empfehlen ATS/IDSA (2005) die Gabe eines Carbapenems

² Wenn *Legionella pneumophila* erwartet wird, empfehlen ATS/IDSA (2005) ein Makrolid (z.B. Azithromycin) in der Kombinationstherapie bzw. Fluorchinolon (z.B. Ciprofloxacin o. Levofloxacin) statt Aminoglykosid.

3.2.3.2 Erreger-spezifische Therapie und Therapie multiresistenter Erreger

Basierend auf den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik besteht die Möglichkeit die Therapie an den Erreger anzupassen. Eine Änderung der Therapie kann laut **ATS/IDSA- Leitlinien (2005)** dann notwendig werden, wenn ein unerwarteter oder multiresistenter Erreger bei einem Patienten, der nicht auf die Therapie anspricht, identifiziert wird. Andererseits raten **ATS/IDSA (2005)** eine Deeskalation der antibiotischen Therapie dann durchzuführen, wenn der Patient auf die Therapie anspricht und der Erreger gegen Antibiotika mit einem schmalen Erregerspektrum (als in der empirischen Therapie verwendet) empfindlich ist (basierend auf den Ergebnissen mikrobiologischer Kultur). (Level II) Eine Änderung der Therapie sollte jedoch erst 48-72 Stunden (Reevaluation des Patienten) nach Beginn der empirischen Therapie durchgeführt werden (Level III).

Eine wichtige Rolle spielen laut **BSAC- (2008)** und **ATS/IDSA- (2005)** Leitlinien vor allem multiresistente Erreger wie Methicillin-resistenter-Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa. Außerdem legt die **ATS/IDSA (2005)** zusätzlich zu diesen beiden Erregern ein besonderes Augenmerk auf Acinetobacter species und Beta-Laktamase-produzierende Enterobacteriaceae.

Die folgende Tabelle zeigt die Erreger-spezifischen Therapieempfehlungen der amerikanischen und britischen Leitlinien:

Guide-line	Erreger
	<i>MRSA</i>
ATS/IDSA (2005)	Linezolid /Vancomycin für die Therapie der <i>MRSA</i> -VAP; (Level II) (Linezolid kann bevorzugt werden; auch dann, wenn Patienten an Niereninsuffizienz leiden oder nephrotoxische Medikamente erhalten)
BSAC (2008)	Die BSAC (2008) kann keine sichere Aussage bezüglich des Einsatzes von Linezolid/Vancomycin als optimale Therapieoption bei HAP/VAP, verursacht durch <i>MRSA</i> , treffen (Grade GPP)
	<i>P. aeruginosa</i>
ATS/IDSA (2005)	Cephalosporin (Cefepim, Ceftazidim) / Carbapenem (Imipenem, Meropenem)/ β-Laktam/β-Laktamase-Inhibitor (Piperacillin-Tazobactam) PLUS Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin)/ Aminoglykosid (Amikacin, Gentamicin, Tobramycin) Monotherapie soll vermieden werden, um die Entwicklung von Resistenzen nicht zu begünstigen und um eine effektive Behandlung zu gewährleisten (Level II)
BSAC (2008)	Laut BSAC (2008) gibt es keine optimale erprobte Therapie der HAP (wenn potentieller Erreger: P. aeruginosa); eine mögliche Therapie inkludiert (Grade GPP): Cephalosporin (Ceftazidim)/ Fluorchinolon (Ciprofloxacin)/ Carbapenem (Meropenem)/ β-Laktam/β-Laktamase-Hemmer (Piperacillin-Tazobactam)
	<i>Acinetobacter species</i>
ATS/IDSA (2005)	Carbapenem (vorzugsweise)/ Sulbactam/Polymyxine (Level II)
	<i>ESBL-produzierende Enterobacteriaceae</i>
ATS/IDSA (2005)	Carbapenem Der Einsatz von Cephalosporinen der 3. Generation soll vermieden werden (Level II)

Tabelle 14: Empfehlungen der ATS/IDSA (2005) und der BSAC (2008) für die Erreger-spezifische Therapie von nosokomialen Pneumonien mit multiresistentem Erregerspektrum

ESBL = Extended-Spectrum Beta-Lactamase

3.2.3.3 Dauer der antimikrobiellen Therapie

Bezüglich der empirischen Antibiotikatherapie ist den Leitlinien der **ATS/IDSA (2005)** zu entnehmen, dass die Behandlung auf eine Dauer von maximal sieben Tagen beschränkt werden soll. Voraussetzung ist, dass die Patienten auf die Therapie ansprechen und der ursächliche Erreger nicht *Pseudomonas aeruginosa* ist (Level I).

Die **BSAC (2009)** empfiehlt eine empirische Behandlungsdauer der Pneumonie von maximal 8 Tagen, falls der Patient auf die Therapie anspricht (Grade C).

Ob Patienten auf die antibiotische Therapie ansprechen soll nach **ATS/IDSA - Leitlinien (2005)** anhand von klinischen Parametern beurteilt werden (Level II). Dabei wird in den **ATS/IDSA - Leitlinien (2005)** unter anderem auf eine Studie über die Besserung der Symptome bei Patienten mit VAP von Dennesen et al. (2001) verwiesen, in der folgende Kriterien auf ein Ansprechen auf die Therapie hinweisen:

- Fieber $\leq 38^{\circ}\text{C}$
- Leukozyten $\leq 10 \times 10^9/\text{l}$
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 25 \text{ kPa}$
- Kein bzw. +1 Bakterienwachstum in Trachealsekretkultur

Wie den **Leitlinien der ATS/IDSA (2005)** zu entnehmen ist, tritt eine Besserung bei Ansprechen auf die Therapie für gewöhnlich innerhalb 48-72 Stunden ein. In dieser Zeit soll die Therapie nicht geändert werden, vorausgesetzt es kommt nicht zu einer Verschlechterung des Zustandes (Level III).

3.2.3.4 Applikationsart der Antibiotika und Umstellung von parenteraler auf orale Therapie

In den **ATS/IDSA- (2005)** und **BSAC-Leitlinien (2008)** wird empfohlen, alle Patienten mit HAP oder VAP (bzw. HCAP) anfangs intravenös zu behandeln.

Eine Umstellung auf orale Therapie soll laut **ATS/IDSA (2005)** dann erfolgen, wenn beim Patienten eine klinische Besserung zu beobachten ist und sie einen funktionierenden GI-Trakt aufweisen (Level II). Die **BSAC (2008)** verweist darauf, die Entscheidung über eine Umstellung auf orale Therapie in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Therapie zu treffen (Grade D).

3.2.3.5 Monotherapie vs. Kombinationstherapie

ATS/IDSA (2005) und **BSAC (2008)** raten dazu, falls möglich, eine Monotherapie anzustreben (Level I; Grade A).

Dabei kann laut **ATS/IDSA (2005)** einer Monotherapie bei Patienten ohne Risikofaktoren für resistente Pathogene der Vorzug gegeben werden (Level I).

Nach den Empfehlungen der **ATS/IDSA (2005)** soll eine Kombinationstherapie dann vorgenommen werden, wenn bei den Patienten eine Infektion mit multiresistenten Erregern wahrscheinlich ist (Level II).

3.3 Guidelines aus dem deutschsprachigen Raum für die ambulant erworbene Pneumonie

3.3.1 Auflistung der Guidelines

Folgende Guidelines wurden zusammengefasst:

- Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen (akute Bronchitis, akute Exacerbation einer chronischen Bronchitis, Influenza und andere respiratorische Virusinfektionen) sowie ambulant erworbener Pneumonie - Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und des Kompetenznetzwerks CAPNETZ 2009

3.3.2 Bestimmung des Schweregrades der ambulant erworbenen Pneumonie und Entscheidung über Behandlungsort

Wie der **deutschen Leitlinie (2009)** zu entnehmen ist, ist die Beurteilung des Schweregrades der ambulant erworbenen Pneumonie sehr wichtig, da diagnostische und therapeutische Maßnahmen darauf bzw. auf dem Ort der Behandlung basieren.

Dabei empfehlen die **deutschen Fachgesellschaften (2009)** die Anwendung des CRB-65-Scores (siehe Kapitel 2.1.3.). Es gilt laut Leitlinie diesbezüglich folgendes (Grad B):

- CRB-65 = 0 – ambulante Behandlung (Reevaluation der Patienten nach 48-72 Stunden)
- CRB-65 $\geq$ 1 – Einweisung ins Krankenhaus (Behandlung auf Normalstation) in Erwägung ziehen
- CRB-65 $\geq$ 2 – Behandlung auf Intensiv- oder Intermediärstation oder mit intensivierter Überwachung

Außerdem wird in der **deutschen S-3-Leitlinie (2009)** darauf hingewiesen, den CRB-65-Index als unterstützendes Mittel zur klinischen Einschätzung des Arztes zu verwenden und im Zweifelsfall eine Einweisung ins Krankenhaus zu bevorzugen (Grad B).

Um zu entscheiden, ob hospitalisierte Patienten auf einer Intensivstation (schwere CAP) therapiert werden sollen, weist die **deutsche Leitlinie (2009)** auf den modifizierten ATS-Score (Ewig et al., 2004; Ewig et al., 1998) mit folgenden Kriterien hin:

„Major-Criteria“, bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf bestimmt:

- Intubation und maschinelle Beatmung notwendig
- Septischer Schock (Gabe von Vasopressoren > 4 h notwendig)

„Minor-Criteria“, bei Aufnahme bestimmt:

- Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)
- Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
- Blutdruck < 90 mm Hg

Dabei gilt, dass bei Vorliegen mindestens eines „Major-Kriteriums“ eine Aufnahme auf die Intensivstation indiziert ist. Für eine intensivste Überwachung (ITS, Intermediärstation, Normalstation mit Überwachung) sind mindestens zwei „Minor-Kriterien“ notwendig, in manchen Fällen kann aber auch ein Minorkriterium genügen (Grad B).

Außerdem empfehlen die **deutschen Fachgesellschaften (2009)** eine neuerliche Abschätzung jedes Krankenhauspatienten innerhalb der ersten vier bis acht Stunden (Grad B).

Für den weiteren Verlauf der Behandlung (Diagnostik, Therapie) werden die Patienten mithilfe des CRB-65-Scores bzw. des modifizierten ATS-Scores (bei schwerer CAP) laut **deutscher Leitlinie (2009)** in folgende Gruppen eingeteilt:

- Leichtgradige CAP – ambulante Behandlung möglich; unterteilt sich in (Grad A):
 - Ambulante Patienten ohne Risikofaktoren (keine schweren Begleiterkrankungen, stabiler klinischer Zustand, keine vorausgegangene Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten)
 - Ambulante Patienten mit Risikofaktoren (Pflegeheimbewohner, vorausgegangene Antibiotikatherapie in den letzten 3 Monaten, chronische internistische (Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) oder neurologische (Schlaganfall mit neurologischem Defektsyndrom) Begleiterkrankungen)

- Mittelschwere CAP – Behandlung im Krankenhaus auf Normalstation
- Schwere CAP – Behandlung im Krankenhaus auf einer Überwachungsstation (z.B. Intensivstation, Intermediate Care); unterteilt sich in (Grad C):
 - Ohne Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie
 - Mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie

3.3.3 Diagnose der ambulant erworbenen Pneumonie

Tabelle 15 zeigt die **Empfehlungen aus Deutschland (2009)** für die Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie nach Schweregrad und Behandlungsort.

Ambulante Behandlung – Patienten ohne Risikofaktoren	Empfehlung/Grad
- Klinische Untersuchung + Bestimmung des CRB-65-Index - Röntgenthorax-Aufnahme in zwei Ebenen (postanterior, lateral) - Labordiagnostik (Blutbild, Kreatinin, Harnstoff), abhängig von Grunderkrankung und Begleitmedikation - Mikrobiologische Diagnostik generell	empfohlen/B empfohlen/B empfohlen/A nicht empfohlen/A
Ambulante Behandlung – Patienten mit Risikofaktoren	Empfehlung/Grad
- Röntgenthorax-Aufnahme - Evtl. weitere Laboruntersuchungen, abhängig von Grunderkrankungen - Mikrobiologische Diagnostik generell - Mikrobiologische Diagnostik (Gramfärbung, Kultur) aus Sputum oder BAL inklusive Resistenztestung bei Antibiotikavorthherapie, struktureller Lungenerkrankung, rezidivierender Pneumonie - Abnahme von Blutkulturen	empfohlen/A empfohlen/A nicht empfohlen/A empfohlen/A nicht empfohlen/A
Stationäre Behandlung – Normalstation	Empfehlung/Grad
- Anamnese und körperliche Untersuchung (Allgemeinzustand, Bewusstseinslage, Blutdruck, Puls, Atemfrequenz) - Anamnese im Bezug auf das Erregerspektrum - Röntgenthorax-Aufnahme in zwei Ebenen (postanterior, lateral) - Labordiagnostik und Blutbilduntersuchung (Leukozytenzahl und Differentialblutbild, Entzündungsparameter (C-reaktives-Protein oder Procalcitonin bei Aufnahme und im Verlauf nach 3-5 Tagen; CRP immer in Zusammenhang mit klinischem Verlauf) im Serum, Elektrolyte, Serumkreatinin, Serumharnstoff, Blutzucker, Transaminasen, γ-GT, arterielle oder kapilläre Blutgase oder Sauerstoffsättigung	empfohlen/B empfohlen/B empfohlen/B empfohlen/A
Mikrobiologische Diagnostik - Entnahme von 2 Blutkulturen an unterschiedlicher Stelle im 2 Minuten-Abstand, vor Antibiotikatherapie - Diagnostische Pleurapunktion; bei Pleuraerguss zwingend - Urin-Antigen-Test auf <i>Legionella pneumophila</i> - Sputumuntersuchung; nur falls Patienten keine Antibiotikavorthherapie erhalten haben, ein purulentes Sputum vorweisen und der Transport und die Verarbeitung innerhalb von 2-4 Stunden erfolgen kann	empfohlen/C empfohlen/B optional empf./B empfohlen/B
- Bronchoskopie - Serologischer Antikörpernachweis auf <i>L. pneumophila</i>, <i>C. pneumoniae</i>, respiratorische Viren - DNA-Amplifikationsverfahren	nicht generell empfohlen/B
Stationäre Behandlung – Intensivst., Intermediärst., Normalst. mit intensivierter Überwachung	Empfehlung/Grad
- Anamnese, körperliche Untersuchung und Labordiagnostik (wie bei stationärer Behandlung; siehe oben)	empfohlen/B
Mikrobiologische Diagnostik: - Entnahme von 2 Blutkulturen an unterschiedlicher Stelle im 2 Minuten-Abstand, vor Antibiotikatherapie - Sputum- oder Trachealsekret (Mikroskopie, Resistenztestung, Kultur) - Diagnostische Pleurapunktion; bei Pleuraerguss zwingend - Bronchoskopie (BAL, PSB) bei immunsupprimierten Patienten, bei Verdacht auf einen seltenen Erreger und um Bronchostenose auszuschließen	empfohlen/B

Tabelle 15: Deutsche Empfehlungen (2009) für die Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie nach Schweregrad und Behandlungsort

3.3.4 Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie

3.3.4.1 Empirische antimikrobielle Therapie

Die kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie laut **deutschen Empfehlungen (2009)** wird in den nachfolgenden Tabellen, gegliedert nach Behandlungsort, dargestellt:

Ambulante Behandlung	
Patienten <u>ohne</u> Risikofaktoren	
Antibiotika – 1. Wahl	Grad der Empfehlung
Aminopenicilline Amoxicillin (≥ 70 kg: 3 x 1 g/Tag p.o.; < 70 kg: 3 x 0,75 g/Tag p.o.); 5-7 Tage	Grad A
Antibiotika – Alternative	
Makrolide Azithromycin (1 x 500 mg/Tag p.o.); 3 Tage Clarithromycin (2 x 500 mg/Tag p.o.); 5-7 Tage Roxithromycin (1 x 300 mg/Tag p.o.); 5-7 Tage	Grad A
Tetracycline Doxycyclin (1 x 200 mg initial p.o., dann: ≥ 70 kg: 1 x 200 mg/Tag; < 70 kg: 1 x 100 mg/Tag); 5-7 Tage	Grad A
Patienten <u>mit</u> Risikofaktoren	
Antibiotika – 1. Wahl	Grad der Empfehlung
Beta-Laktam-AB Amoxicillin/Clavulansäure (2 x 825/125 mg/Tag p.o.); 5-7 Tage Sultamicillin (2 x 0,75 g/Tag p.o.); 5-7 Tage	Grad A
Antibiotika – Alternative	
Fluorchinolon Levofloxacin (1 x 500 mg/Tag p.o.); 5-7 Tage Moxifloxacin (1 x 400 mg/Tag p.o.); 5-7 Tage	Grad A

Tabelle 16: Deutsche Empfehlungen für die ambulante Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien von Patienten mit und ohne Risikofaktoren (in Anlehnung an Höffken et al., 2009)

Stationäre Behandlung – Normalstation		
Antibiotika		Grad der Empfehlung
Beta-Laktam-AB Amoxicillin/Clavulansäure (3 x 2,2 g/Tag i.v.); 5-7 Tage Ampicillin/Sulbactam (3 x 3,0 g/Tag i.v.); 5-7 Tage Cefuroxim (3 x 1,5 g/Tag i.v.); 5-7 Tage Ceftriaxon (1 x 2,0 g/Tag i.v.); 5-7 Tage Cefotaxim (3 x 2,0 g/Tag i.v.); 5-7 Tage evtl. PLUS Makrolid (oral o. parenteral; parenteral bevorzugt; bei oraler Therapie: Azithromycin, Clarithromycin oder Roxithromycin; Dosierung siehe Tabelle 16; 5-7 Tage)		Grad A
Flourchinolon Levofloxacin (1 x 500 mg/Tag i.v.); 5-7 Tage Moxifloxacin (1 x 400 mg/Tag i.v.); 5-7 Tage (parenterale und orale Gabe sind gleichwertig; initial parenteral bevorzugt)		Grad A
Carbapenem Ertapenem (1 x 1,0 g/Tag i.v.); 5-7 Tage (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Enterobacteriaceae-Infektion inkl. ESBL-Bildnern (außer P. aeruginosa) und bei Patienten, denen kürzlich Penicilline oder Cephalosporinen verabreicht wurde) evtl. PLUS Makrolid (oral o. parenteral; parenteral bevorzugt; bei oraler Therapie: Azithromycin, Clarithromycin oder Roxithromycin; Dosierung siehe Tabelle 16; 5-7 Tage)		Grad A
Anmerkung: Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate – Wahl des Antibiotikums aus anderer Gruppe		
Therapie bei Aspirationspneumonie:		Grad der Empfehlung
1. Wahl	β-Laktam-AB/β-Laktamase-Inhibitor	Grad D
Alternative	Cephalosporin (Cefotaxim, Ceftriaxon) PLUS Clindamycin/Moxifloxacin/Carbapenem (Ertapenem)	

Tabelle 17: Deutsche Empfehlungen für die stationäre Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien (in Anlehnung an Höffken et al., 2009)

Stationäre Behandlung – Intensivstation, Intermediärstation, Normalstation mit intensivierter Überwachung	
Schwere CAP bei Patienten ohne Indikation für eine gegen <i>P. aeruginosa</i> wirksame empirische Therapie	
Antibiotika – 1. Wahl	Grad der Empfehlung
Beta-Laktam – AB Piperacillin/Tazobactam (3 x 4,5 g/Tag i.v.); 8-10 Tage Ceftriaxon (1 x tgl. 2,0 g i.v.); 8-10 Tage Cefotaxim (3 x 2,0/Tag g i.v.); 8-10 Tage Ertapenem (1 x 1,0 g/Tag i.v.); 8-10 Tage PLUS Makrolid (parenterale Gabe bevorzugt; Dosierung siehe Tabelle 16)	Grad B
Antibiotika – Alternative	Grad der Empfehlung
Fluorchinolon Levofloxacin (2 x 500 mg/Tag i.v.); 8-10 Tage Moxifloxacin (1 x 400 mg/Tag i.v.); 8-10 Tage Bei Patienten mit septischem Schock und/oder invasiver Beatmung: Kombinationstherapie Fluorchinolon PLUS Beta-Laktam-AB	Grad B
Schwere CAP bei Patienten mit Indikation für eine gegen <i>P. aeruginosa</i> wirksame empirische Therapie	
Antibiotika	Grad der Empfehlung
Pseudomonasaktive Beta-Laktam-AB Piperacillin/Tazobactam (3 x 4,5 g/Tag i.v.); 8-15 Tage Cefepim (3 x 2,0 g/Tag i.v.); 8-15 Tage Imipenem (3 x 1,0 g/Tag i.v.); 8-15 Tage Meropenem (3 x 1,0 g/Tag i.v.); 8-15 Tage PLUS Fluorchinolon Levofloxacin (2 x 500 mg/Tag i.v.) Ciprofloxacin (3 x 400 mg/Tag i.v.) oder PLUS Makrolid und Aminoglycosid Amikacin (15 mg/kg KG i.v.); 3 Tage Gentamicin (5-7 mg/kg KG i.v.); 3 Tage Tobramycin (5-7 mg/kg KG i.v.); 3 Tage	Grad B
Anmerkung: Bei Ansprechen der Patienten auf die Therapie ist eine Deeskalation der Therapie auf eine Kombinationstherapie (Beta-Laktam-Antibiotika PLUS Makrolid) bzw. auf eine Monotherapie (Fluorchinolon) anzustreben. Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate ist ein Antibiotikum aus einer anderen Gruppe zu wählen; gilt vor allem für eine Vortherapie mit Fluorchinolonen (Grad B)	

Tabelle 18: Deutsche Empfehlungen für die stationäre Behandlung von ambulant erworbenen schweren Pneumonien von Patienten mit und ohne Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie (in Anlehnung an Höffken et al., 2009)

3.3.4.2 Applikationsart der Antibiotika und Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie

Die **deutschen Fachgesellschaften (2009)** empfehlen ambulante Patienten, wenn möglich, oral zu behandeln. Bei hospitalisierten Patienten soll die initiale Antibiotikatherapie parenteral erfolgen. Sind soziale Umstände der Grund für eine stationäre Behandlung der Patienten, können diese oral therapiert werden.

Eine Umstellung der parenteralen auf die orale Therapie bei hospitalisierten Patienten kann laut **deutschen Guidelines (2009)** frühzeitig erfolgen, falls folgende Kriterien (klinische Stabilität) erfüllt sind (Grad A):

- Herzfrequenz $\leq 100/\text{min}$
- Atemfrequenz $\leq 24/\text{min}$
- Systolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mm Hg}$
- Körpertemperatur $\leq 37,8^\circ\text{C}$
- orale Nahrungsaufnahme möglich
- Bewusstseinszustand normal
- Keine Hypoxämie ($\text{PO}_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$ bzw. $\text{SaO}_2 \geq 90 \%$)
- Sichere orale Medikamenteneinnahme

3.3.4.3 Dauer der antimikrobiellen Therapie

CAP-Patienten mit/ohne Risikofaktoren, die ambulant behandelt werden, sollen laut der **S-3-Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften (2009)** mindestens 5 Tage lang behandelt werden. Voraussetzung dafür ist ein Ansprechen auf die Therapie, sowie Entfieberung nach 2-3 Tagen. Im Normalfall ist eine Therapiedauer von maximal 7 Tagen ausreichend (Grad A).

Für stationär behandelte Patienten mit CAP gilt dieselbe Empfehlung, außer es handelt sich um eine Infektion mit *P. aeruginosa*. In diesem Fall soll 8-15 Tage lang antibiotisch behandelt werden (Grad A).

Bei Patienten mit schwerer CAP empfehlen die **deutschen Fachgesellschaften (2009)** eine Therapiedauer von 8-10 Tagen bzw. 5 Tage nach Entfieberung. Bei Infektionen mit *P. aeruginosa* (8-15 Tage) oder *S. aureus* kann eine längere Therapie notwendig sein (Grad B).

3.3.5 Inadäquates Ansprechen auf die antimikrobielle Therapie

Auch die **deutschen Fachgesellschaften (2009)** unterscheiden zwischen „progredienter Pneumonie“ und „verzögert ansprechende Pneumonie“.

Dabei ist der **deutschen S-3-Leitlinie (2009)** zu entnehmen, dass bei Nicht-Ansprechen auf die Antibiotikatherapie intensivere diagnostische Maßnahmen ergriffen werden sollen. Dazu gehören eine Anamnese, eine klinische Untersuchung und eine Begutachtung der Epidemiologie. Außerdem sollen Infektionen, die nicht den Respirationstrakt betreffen, ausgeschlossen werden und die bisherige Antibiotikatherapie überprüft werden. Weiters können laut **S-3-Leitlinie** folgende Untersuchungen indiziert sein (Grad B):

- Mikrobiologische Diagnostik des Sputums (Gramfärbung, Kultur, Resistenztestung)
- Zwei Blutkulturen
- evtl. Bronchoskopie (BAL)
- Urin-Antigentest auf *Legionella pneumophila*
- Antikörnernachweis auf *Mycoplasma pneumoniae*
- diagnostische Pleurapunktion bei Pleuraerguss mit Gramfärbung, Kultur und Empfindlichkeitsprüfung
- Computertomographie der Lungen, transthorakale Echokardiographie
- evtl. transthorakale bzw. transbronchiale Lungenbiopsie oder video-assoziierte Thorakoskopie
- Bestimmung einer evtl. Immunsuppression
- Procalcitonin-Bestimmung

Bezüglich der darauffolgenden Antibiotikatherapie bei inadäquatem Ansprechen auf die bisher erfolgte Therapie weist die **deutsche Leitlinie (2009)** darauf hin, dass bei Therapieversagen eine empirische Antibiotikatherapie wie bei schwerer CAP anzustreben ist. Daneben soll die Organfunktion der Patienten überwacht werden (Grad B).

Außerdem schlagen die **deutschen Fachgesellschaften (2009)** vor, eine Kombinationstherapie mit parenteraler Applikation zu wählen und bei resistenten Erregern die Antibiotika aus einer anderen Substanzklasse einzusetzen (Grad B). Die ausgewählten Antibiotika sollten auf jeden Fall gegen *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Legionella spp* und anaerobe Bakterien wirksam sein. Für die Kombinationstherapie kommen laut S-3-Leitlinie folgende Antibiotika in Frage:

- Beta-Laktam-Antibiotika (Piperacillin, Imipenem, Meropenem, Cefepim, Ceftazidim (Wirkung gegen *S. pneumoniae* und *S. aureus* nicht ausreichend)
- Fluorchinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin)
- Parenterale Makrolide
- Aminoglykoside

3.4 Guidelines aus dem deutschsprachigen Raum für die nosokomiale Pneumonie

3.4.1 Auflistung der Guidelines

Folgende Guidelines wurden zusammengefasst:

- Nosokomiale Pneumonie - Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten - S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2012

3.4.2 Diagnose der nosokomialen Pneumonie

Die **S-3-Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften (2012)** für die nosokomiale Pneumonie weist auch (wie ATS/IDSA (2005) und BSAC (2008); siehe Kapitel 3.2) darauf hin, dass neben einem progredientem Infiltrat bei zwei von drei der nachstehenden Kriterien, ein Verdacht auf nosokomiale Pneumonie besteht und mit antimikrobieller Therapie begonnen werden soll (Starke Empfehlung, Evidenz C):

- Leukozyten > 10000/μl oder < 4000/μl
- Fieber > 38.3°C
- Purulentes Sekret

Um eine Differentialdiagnose stellen zu können, sind laut **deutscher Leitlinie (2012)** interstitielle Lungenkrankheiten, Atelektasen, ARDS, cryptogen organisierende Pneumonie, Herzinsuffizienz und Lungenarterienembolien von der Pneumonie zu unterscheiden (Starke Empfehlung, Evidenz C).

Die **deutschen Fachgesellschaften (2012)** weisen außerdem darauf hin, dass neben klinischer Untersuchung und Röntgenthorax (Starke Empfehlung, Evidenz C) weitere Maßnahmen zum Nachweis des Erregers ergriffen werden sollen:

- Entnahme von Blutkulturen (Starke Empfehlung, Evidenz C)
- Urin-Antigentest auf *Legionella pneumophila*, wenn aus epidemiologischen Gründen sinnvoll (nicht routinemäßig) (Starke Empfehlung, Evidenz C)
- Quantitative Kulturen aus tracheobronchialen Aspirat oder bronchoalveolärer Lavage (Starke Empfehlung, Evidenz B)
- Aspergillusdiagnostik, wenn Prädisposition (z.B. rheumatische Erkrankung, strukturelle Lungenerkrankung, Leberzirrhose, Infiltrate im CT) auf eine Infektion mit *Aspergillus* hinweist; Aspergilluskultur und/oder Galaktomannan-Antigentest aus BAL (Starke Empfehlung, Evidenz B)

3.4.3 Therapie der nosokomialen Pneumonie

3.4.3.1 Empirische antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie

Für die Therapie der nosokomialen Pneumonie wird die Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger von jenen ohne Risikofaktoren unterschieden. Die Auswahl der Antibiotika soll laut **S-3-Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften (2012)** auch anhand lokaler Erreger und Resistenzlage getroffen werden. Zu den Risikofaktoren für eine Infektion mit multiresistenten Erregern gehören laut S-3-Leitlinie: eine vorausgegangene Antibiotikatherapie, eine Hospitalisierung über 4 Tage (late onset), Malnutrition, strukturelle Lungenerkrankungen, eine invasive Beatmung über 4-6 Tage, ein Aufenthalt auf einer Intensivstation, eine Aufnahme der Patienten aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, offene Hautwunden, Tracheostomaträger und eine bekannte Besiedelung mit multiresistenten Erregern (MRE).

Tabelle 19 zeigt die Empfehlungen der **deutschen Fachgesellschaften (2012)** für die kalkulierte Antibiotikatherapie bei nosokomialer Pneumonie:

Empfehlungen für die Therapie der nosokomialen Pneumonie (HAP, VAP) bei Patienten <u>ohne</u> Risikofaktoren für multiresistente Erreger	
Antibiotika	Empfehlung
Aminopenicillin/Beta-Laktamase-Hemmer Ampicillin/Sulbactam (3 x 3 g/Tag) Amoxicillin/Clavulansäure (3 x 2,2 g/Tag) Oder	Starke Empfehlung, Evidenz C
Cephalosporine 3. Generation Ceftriaxon (1 x 2 g/Tag) Cefotaxim (3 x 2 g/Tag) Oder	
Carbapenem Ertapenem (1 x 1 g/Tag) Oder	
Fluorchinolon Moxifloxacin (1 x 400 mg/Tag) Levofloxacin (2 x 500 mg/Tag)	
Empfehlungen für die Therapie der nosokomialen Pneumonie (HAP, VAP) bei Patienten <u>mit</u> Risikofaktoren für multiresistente Erreger	
Antibiotika	Empfehlung
Pseudomonaswirksame Beta-Laktam-AB: Piperacillin/Tazobactam (3-4 x 4,5 g/Tag) Oder	Starke Empfehlung, Evidenz B
Cephalosporine 3./4. Generation Cefepim (3 x 2 g/Tag) Ceftazidim (3 x 2 g/Tag) Oder	
Carbapeneme Imipenem/Cilastatin (3 x 1 g/Tag) Meropenem (3 x 1 g/Tag) Doripenem (3 x 0,5-1 g/Tag)	
PLUS	
Fluorchinolone Ciprofloxacin (3 x 400 mg/Tag) Levofloxacin (2 x tgl. 500 mg) Oder	
Aminoglykoside Gentamicin (1 x 3-7 mg/kg/Tag (Talspiegel < 1µg/ml)) Tobramycin (1 x 3-7 mg/kg/Tag (Talspiegel < 1µg/ml)) Amikacin (1 x 15-20 mg/kg/Tag (Talspiegel < 4 µg/ml))	
PLUS (bei Verdacht auf MRSA)	
Glykopeptide oder Oxazolidinone Vancomycin (2 x 15 mg/kg/Tag (Talspiegel 15-20 µg/ml)) Linezolid (2 x 600 mg/Tag)	

Tabelle 19: Deutsche Empfehlungen (2012) für die Therapie der nosokomialen Pneumonie von Patienten mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (in Anlehnung an Dalhoff et al., 2012)

3.4.3.2 Erreger-spezifische Therapie und Therapie multiresistenter Erreger

Wie der **deutschen Leitlinie (2012)** zu entnehmen ist, wird ersucht 48-72 Stunden nach Therapiebeginn eine Reevaluation durchzuführen. Konnten keine respiratorischen Erreger nachgewiesen werden, soll die Therapie auf eine Monotherapie mit einem Beta-Laktam-Antibiotikum oder Fluorchinolon aus der Initialtherapie umgestellt werden.

Besteht hingegen ein respiratorischer Erregernachweis raten die **deutschen Fachgesellschaften (2012)** dazu, auf eine gezielte Monotherapie umzustellen.

Bei einem Nachweis von multiresistenten Erregern empfiehlt die **S-3-Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften (2012)** folgende Therapien (Starke Empfehlung, Evidenz B):

Erreger
MRSA
Monotherapie: Vancomycin/ Teicoplanin/Linezolid Kombinationstherapie (bei schwerer Erkrankung): Vancomycin PLUS Rifampicin
P. aeruginosa
Monotherapie: Ceftazidim/Cefepim/Piperacillin/Doripenem/Imipenem/Meropenem/Ciprofloxacin/Levofloxacin Kombinationstherapie (bei schweren Infektionen): Beta-Laktam-Antibiotikum PLUS Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin)/Beta-Laktam-Antibiotikum PLUS Fluorchinolon Kombinationstherapie (bei Resistenz gegen alle Standardsubstanzen): Colistin
ESBL- produzierende Enterobakterien
Monotherapie: Carbapenem Kombinationstherapie (bei Resistenz gegen Carbapeneme): Colistin
Stenotrophomonas maltophilia
Monotherapie: Co-Trimoxazol Monotherapie (bei Resistenz gegenüber Co-Trimoxazol): Ceftazidim/Moxifloxacin/Levofloxacin/Tigecyclin/Ticarcillin/Clavulansäure
Acinetobacter spp.
Monotherapie: Imipenem/Meropenem/(evtl. Tigecyclin; Salvage Therapie) Kombinationstherapie (bei Resistenz gegen Standardsubstanzen): Colistin

Tabelle 20: Deutsche Empfehlungen (2012) für die Erreger-spezifische Therapie von nosokomialen Pneumonien mit multiresistentem Erregerspektrum

3.4.3.3 Monotherapie vs. Kombinationstherapie

Die **S-3-Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften (2012)** empfiehlt eine Kombinationstherapie nur bei Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente gram-negative Erreger und bei septischem Schock. Bei nachgewiesenen Erregern bzw. klinischer Stabilität der Patienten, soll die Therapie nach 3 Tagen auf eine Monotherapie geändert werden (Starke Empfehlung, Evidenz B).

3.4.3.4 Dauer der antimikrobiellen Therapie

Der **S-3-Leitlinie aus Deutschland (2012)** ist zu entnehmen, dass die Therapie der nosokomialen Pneumonie in der Regel acht Tage dauern soll, wobei sich diese Empfehlung vorwiegend auf Daten von Pneumonien bei beatmeten Patienten stützt. Bei bestimmten Erregern ist eine längere Behandlungsdauer in Betracht zu ziehen (Starke Empfehlung, Evidenz A). Bei Vorliegen von Legionellosen, bakteriämischen Staphylococcus aureus - Infektionen und invasiven pulmonalen Aspergillosen soll eine Behandlungsdauer von mindestens 14 Tagen in Erwägung gezogen werden.

4 METHODIK

Aus der elektronischen Krankengeschichte (MedCaSol-Datenbank) wurden die Daten aller Patienten der Internen Abteilung erfasst, bei denen im Zeitraum von 05.02.2013 bis 02.06.2013 eine Pneumonie diagnostiziert wurde.

Dabei wurden von jedem Patienten, sofern verfügbar, folgende Daten erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Verabreichte Antibiotika inklusive Dosierung und Dosierungsintervall
- Dauer der Antibiotikatherapie
- CRP-Wert bei Diagnose der Pneumonie, sowie dessen Verlauf während der Therapie
- Leukozytenzahl bei Diagnose der Pneumonie, sowie dessen Verlauf während der Therapie
- Nierenparameter (GFR, Kreatinin) bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min)
- Lungenröntgenbefunde
- Vorausgegangene Antibiotikatherapie

5 RESULTATE UND DISKUSSION

5.1 Gliederung der Patienten nach Art der Pneumonie

Im Zeitraum vom 05.02.2013 bis 02.06.2013 wurden 100 Patienten registriert, bei denen eine Pneumonie diagnostiziert wurde.

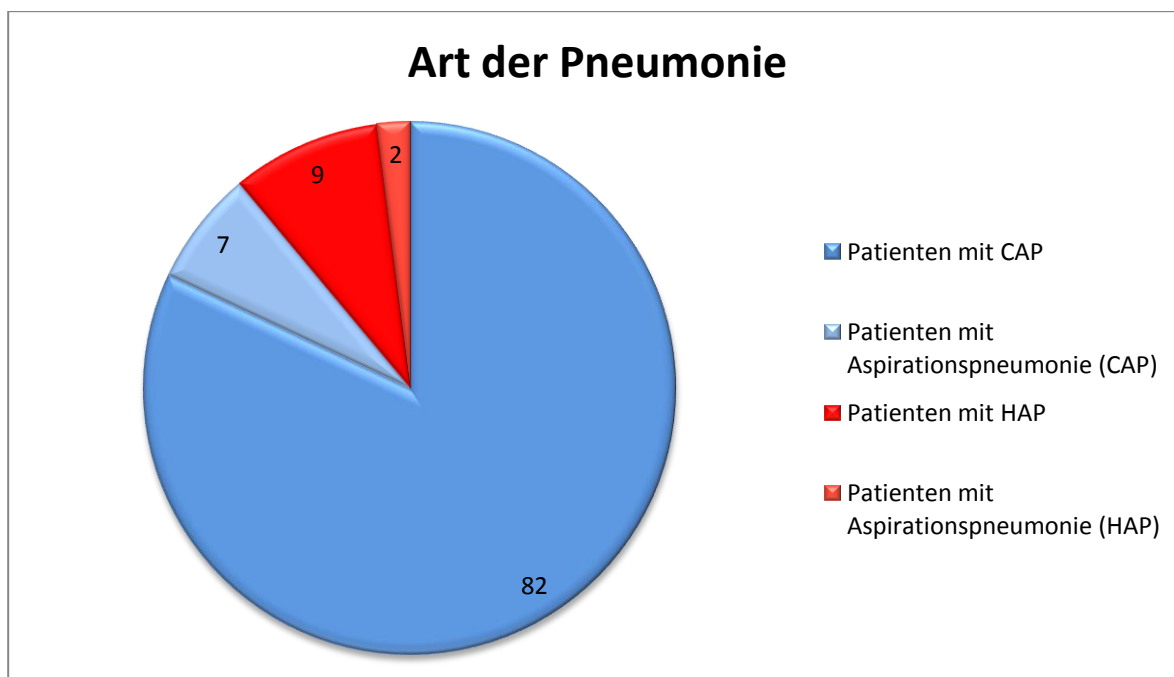


Abbildung 3: Gliederung der Patienten nach Art der Pneumonie

Von den 100 erfassten Patienten waren 89 an einer ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) und 11 an einer nosokomialen Pneumonie (HAP) erkrankt. Bei 7 der 89 CAP-Patienten wurde eine Aspirationspneumonie festgestellt. 2 der 11 Patienten mit HAP erkrankten an einer Aspirationspneumonie.

Die Antibiotikatherapie der Patienten wird anhand eingesetzter Präparate, deren Dosierung, Dosierungsintervall, Dauer und Zeitpunkt der Verabreichung veranschaulicht. Daneben fließen der Verlauf von Laborparametern (CRP-Werte, WBC), die Röntgenbefunde und das klinische Zustandsbild der Patienten in die Betrachtung mit ein.

Im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt gibt es hauseigene Empfehlungen für die kalkulierte antimikrobielle Therapie von Pneumonien. Die Ergebnisse der Datenerhebung werden unter Zuhilfenahme der Empfehlungen aus Eisenstadt (2013), sowie der Guidelines aus dem englisch- und deutschsprachigen Raum betrachtet und diskutiert.

5.2 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

5.2.1 Patientendaten

Patienten mit CAP (n=89)										
m/w	Alter	Antibiotika	Dosierung/ Tag	Dauer (Tage)	WBC (x10 ⁹ cells/l) ¹	CRP-Wert (mg/dl) ²	Ein-geschr NF ³	Zus. Infektionen/ COPD	AB--Vor-ther.	Lungen-röntgen-befund: Infiltrat
w	54	Amp/Sulb Clarithro Clarithro Amox/Clav	3 x 3 g i.v. 1 x 0,5 g i.v. 1 x 500 mg p.o. 2 x 875/125 mg p.o.	7 T	7,4/ 5,67	13/8	nein		nein	nein
w	80	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	8 T	7,55/ 6,42	15/8	nein		nein	ja
w	81	Amp/Sulb Pip/Taz Levofl	2 x 3 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v. 1 x 250 mg p.o.	27 T	8,16/ 5,47	70/19	nein		nein	ja
w	89	Amp/Sulb Levofl	2 x 3 g i.v. 1 x 250 mg p.o.	14 T	11,71/ 5,8	120/ 15	nein		nein	nein
w	83	Ceftriaxon Pip/Taz Meropenem	1 x 2 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v. 2 x 500 mg i.v.	42 T	27,41/ 7,98	298/ 28			Clarithr p.o.	ja
m	68	Amp/Sulb Clarithro Levofl	2 x 3 g i.v. 1 x 500 mg p.o. 2 x 500 mg p.o.	21 T	16,56/ 4,88	264/ 19	nein		nein	ja
m	94	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	6 T	9,5/k.A.	268/ k.A.	nein		nein	ja
m	88	Amp/Sulb	3 x 3 g i.v.	5 T	11,69/ 11,02	110/ 19	nein		nein	nein
w	75	Levofl	1 x 500 mg i.v.	5 T	18,61/ 5,53	100/ 16	nein		nein	nein
m	87	Ceftriaxon	2 x 2 g i.v.	12 T	7,98/ 9,79	72/66	nein	HWI	nein	nein
w	89	Levofl	1 x 500 mg p.o.	7 T	10,09/ 9,63	112/ 109	nein		Amp/ Sulb i.v.	ja
w	70	Amp/Sulb Amox/Clav	3 x 1,5 g i.v. 1 x 500 mg p.o.	8 T	1,80/ 2,23	93/92	nein		nein	ja
m	91	Ciprofl Ciprofl Amp/Sulb	2 x 200 mg i.v. 2 x 250 mg p.o. 2 x 3 g i.v.	7 T	10,66/ 10,23	22/70	nein		nein	nein
w	88	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	5 T	8,55/ 11,72	7/5	nein		nein	ja
m	71	Levofl	1 x 500 mg i.v.	5 T	7,09/ 6,61	53/32	nein		ja	ja
m	88	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	16 T	4,8/ 4,93	47/68	nein		nein	ja
w	81	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	14 T	6,23/ 2,86	43/8	nein		nein	ja

¹ White Blood Cell Count; Beginn der Therapie/Ende der Therapie

² C-reaktives-Protein; Beginn der Therapie/Ende der Therapie

³ Eingeschränkte Nierenfunktion: GFR<30 ml/min

Patienten mit CAP (n=89)										
m/w	Alter	Antibiotika	Dosierung/ Tag	Dauer (Tage)	WBC (x10 ⁹ cells/l) ¹	CRP-Wert (mg/dl) ²	Ein-geschr NF ³	Zus. Infektionen/ COPD	AB--Vor-ther.	Lungen-röntgen-befund: Infiltrat
w	80	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	10 T	13,51/ 9,68	54/13	ja		Amp/ Sulb i.v.	ja
w	89	Amp/Sulb	3 x 3 g i.v.	14 T	9,88/ 5,66	127/ 38	nein	HWI	nein	nein
w	29	Amp/Sulb Amox/Clav	3 x 3 g i.v. 1 x 875/125 mg p.o.	12 T	24,3/ 5,48	326/ 55	nein		nein	ja
m	81	Amp/Sulb Cefepim	2 x 3 g i.v. 2 x 2 g i.v.	14 T	9,88/ 10,84	261/ 252	nein		nein	ja
w	78	Amp/Sulb Levofl Clarithro	2 x 3 g i.v. 1 x 500 mg i.v. 1 x 500 mg p.o.	14 T	12,49/ 7,72	112/ 25	ja		nein	ja
w	86	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	10 T	11,08/ 5,8	38/2	ja		nein	unklar
w	26	Amp/Sulb Clarithro Levofl Pip/Taz	3 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o. 1 x 500 mg i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v.	12 T	9,84/ 7,98	164/ 225	nein		Clarithr p.o., Amox/ Clav p.o.	ja
m	68	Amp/Sulb Clarithro Moxifl Amox/Clav	3 x 3 g i.v. 1 x 500 mg p.o. 1 x 400 mg p.o. 2 x 875/125 mg p.o.	14 T	18,67/ 8,86	123/ 27	nein		nein	ja
m	88	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	16 T	13,55/ 12,01	85/ 151	nein		nein	ja
m	76	Clarithro Amp/Sulb Amox/Clav Clarithro	1 x 0,5 g i.v. 2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o. 2 x 500 mg p.o.	14 T	5,47/ 5,94	5/4	nein		nein	nein
w	83	Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	8 T	10,76/ 5,89	52/22	ja		ja	nein
m	77	Amp/Sulb Clarithro Ceftriaxon	2 x 3 g i.v. 2 x 0,5 g i.v. 1 x 2 g i.v.	18 T	8,41/ 5,53	62/19	nein		nein	ja
m	76	Amp/Sulb Cefpod.prox	2 x 3 g i.v. 1 x 200 mg p.o.	15 T	4,2/ 5,53	116/ 33	nein		nein	ja
w	63	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 1 x 875/125 mg p.o.	8 T	32,21/ 19,02	35/2	nein		nein	nein
m	88	Amp/Sulb Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v.	8 T	10,55/ 9,91	74/82	nein		ja	ja
w	63	Pip/Taz Gentamicin Ertapenem	3 x 4 g/0,5 g i.v. 1 x 160 mg i.v. 1 x 1 g i.v.	12 T	22,71/ 37,28	116/ 114	nein		Cefpod . prox. p.o.	ja
w	36	Amp/Sulb Amp/Sulb Levofl	1 x 1,5 g i.v. 2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg i.v.	14 T	11,64/ 15,65	106/ 18	nein		Amp/ Sulb i.v.	ja
w	87	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	12 T	14,01/ 8,92	186/ 12	nein	HWI	Ceftria, Moxifl, Metro- nidazol	ja

Patienten mit CAP (n=89)										
m/ w	Alter	Antibiotika	Dosierung/ Tag	Dauer (Tage)	WBC (x10 ⁹ cells/l) 1	CRP- Wert (mg/ dl) ²	Ein- geschr NF ³	Zus. Infek- tionen/ COPD	AB-- Vor- ther.	Lungen- röntgen- befund: Infiltrat
m	51	Amp/Sulb Clarithro	3 x 3 g i.v. 1 x 0,5 g i.v.	2 T	9,86/k. A.	4/k.A.	nein		Amox/ Clav p.o., Clarithr o p.o.	ja
w	81	Levofl Levofl	2 x 500 mg i.v. 2 x 250 mg p.o.	12 T	16,17/ 6,67	158/ 93	ja		nein	nein
w	47	Clarithro Amp/Sulb Metronid Clarithro	2 x 0,5 g i.v. 3 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o. 2 x 500 mg p.o.	9 T	8,88/ 9,58	398/ 37	nein	Influ- enza A	Cefixi m, Amp/S ulb i.v.	ja
w	68	Amp/Sulb	3 x 3 g i.v.	9 T	14,27/ 6,84	255/ 11	nein		nein	ja
m	82	Metronid Ciprofl	2 x 500 mg p.o. 2 x 250 mg p.o.	10 T	7,53/ 5,43	104/ 38	nein	GE, K	nein	nein
w	79	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	15 T	8,19/ 13,53	21/5	nein		nein	ja
m	80	Amp/Sulb Clarithro	2 x 1,5 g i.v. 2 x 250 mg p.o.	18 T	6,0/ 5,23	160/ 42	nein		nein	ja
m	75	Amp/Sulb Pip/Taz Ciprofl	3 x 3 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v. 2 x 500 mg p.o.	20 T	10,84/ 7,89	28/8	nein		nein	ja
m	75	Amp/Sulb Clarithro	2 x 3 g i.v. 2 x 0,5 g i.v.	11 T	13,36/ 14,18	8/22	nein	COPD	nein	ja
m	88	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	9 T	8,17/ 5,86	127/ 58	nein		nein	nein
m	88	Amp/Sulb Pip/Taz	2 x 1,5 g i.v. 2 x 4 g/0,5 g i.v.	5 T	13,51/ 13,27	34/ 187	ja		nein	ja
w	78	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	5 T	10,64/ 4,67	71/45	ja		nein	nein
m	56	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 1 x 875/125 mg p.o.	12 T	24,23/ 10,32	142/ 50	nein		nein	nein
m	86	Amp/Sulb	2 x 1,5 g i.v.	7 T	7,64/ 6,52	50/27	ja		nein	ja
m	80	Amp/Sulb Ceftriaxon Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 2 x 2 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v.	12 T	10,57/ 7,45	66/28	nein		nein	ja
w	87	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	13 T	13,62/ 7,48	113/2	ja		nein	ja
w	87	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	10 T	12,17/ 5,68	132/ 15	ja	GE, K	nein	ja
w	89	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	4 T	9,4/6,5	28/10	ja		nein	ja
m	90	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	14 T	9,31/ 6,51	27/55	nein		nein	ja
w	85	Amp/Sulb Ciprofl	2 x 3 g i.v. 1 x 250 mg p.o.	11 T	7,6/5,6	327/5	nein		nein	nein
w	85	Levofl Levofl Cefuroxim Pip/Taz Clarithro Metronid	2 x 500 mg i.v. 3 x 250 mg p.o. 3 x 1,5 g i.v. 2 x 4 g/0,5 g i.v. 1 x 0,5 g i.v. 2 x 500 mg p.o.	33 T	9,45/ 7,34	180/ 17	nein		nein	ja

Patienten mit CAP (n=89)										
m/ w	Alter	Antibiotika	Dosierung/ Tag	Dauer (Tage)	WBC (x10 ⁹ cells/l) ¹	CRP- Wert (mg/ dl) ²	Ein- geschr NF ³	Zus. Infek- tionen/ COPD	AB-- Vor- ther.	Lungen- röntgen- befund: Infiltrat
m	89	Amp/Sulb Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v.	10 T	7,81/ 4,68	26/30	nein		nein	ja
w	77	Amp/Sulb Levofl Levofl Meropenem Clindamycin Vancomycin	2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o. 1 x 250 mg i.v. 2 x 500 mg i.v. 2 x 600 mg i.v. 2 x 1000 mg i.v.	42 T	12,04/ 10,65	305/ 227	ja		nein	unklar
m	82	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	8 T	10,34/ 7,09	12/6	nein	COPD	nein	ja
m	78	Amp/Sulb Amox/Clav	3 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	7 T	6,08/ 4,67	53/18	nein	COPD	nein	ja
m	90	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	3 T	53,62/ 55,88	32/26	nein		nein	unklar
w	86	Clarithro Amp/Sulb	2 x 250 mg p.o. 2 x 3 g i.v.	8 T	7,29/ 10,65	21/8	ja		Clarithr p.o., Moxifl p.o.	nein
w	90	Moxifl	1 x 400 mg p.o.	10 T	7,9/ 10,05	4/2	nein		nein	ja
m	82	Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	17 T	22,1/ 8,92	80/9	nein		nein	ja
w	86	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	7 T	4,42/ 4,9	51/10	nein		Cefixi m p.o.	ja
m	85	Amp/Sulb Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 3 x 4 g/0,5 g i.v.	7 T	3,55/ 7,54	188/ 185	nein		nein	ja
m	61	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	7 T	5,43/ 6,61	102/ 85	nein		Amox/ Clav p.o.	unklar
m	63	Levofl Pip/Taz	1 x 500 mg i.v. 2 x 4 g/0,5 g i.v.	31 T	10,05/ 11,02	54/ 196	ja		nein	ja
w	79	Amp/Sulb Levofl Levofl Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o. 1 x 500 mg i.v. 2 x 4 g/0,5 g i.v.	15 T	20,7/ 10,71	8/3	nein		nein	unklar
w	84	Moxifl	1 x 400 mg p.o.	9 T	3,62/ 9,41	52/17	ja		Moxifl p.o.	ja
w	93	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	6 T	8,86/ 8,11	135/ 58	nein		nein	ja
w	75	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	5 T	9,33/ 7,74	23/13	nein		nein	nein
w	31	Amp/Sulb Clarithro	2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o.	13 T	19,77/ 9,52	223/ 42	nein		nein	ja
w	66	Amp/Sulb Clarithro Ciprofl	2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o. 2 x 250 mg p.o.	15 T	14,14/ 13,88	341/8	ja,	HWI, Sepsis	Amox/ Clav p.o.	ja
m	72	Amp/Sulb Levofl	2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o.	8 T	5,99/ 5,42	10/ k.A.	nein	COPD	nein	ja
w	78	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 1,5 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	4 T	6,05/ 5,92	9/8	ja		nein	ja
w	82	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	4 T	6,51/ 6,12	181/ 134	nein		nein	nein
m	76	Amp/Sulb Clarithro	2 x 3 g i.v. 2 x 500 mg p.o.	7 T	4,02/ 6,92	5/6	nein		ja, k.A.	ja

Patienten mit CAP (n=89)										
m/ w	Alter	Antibiotika	Dosierung/ Tag	Dauer (Tage)	WBC (x10 ⁹ cells/l) ¹	CRP- Wert (mg/ dl) ²	Ein- geschr NF ³	Zus. Infek- tionen/ COPD	AB-- Vor- ther.	Lungen- röntgen- befund: Infiltrat
w	82	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	4 T	7,46/ 6,67	8/13	nein		nein	ja
w	86	Levofl Levofl	1 x 500 mg i.v. 1 x 500 mg i.v.	12 T	10,03/ 15,03	45/43	nein		nein	ja
w	89	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	10 T	3,7/ 4,49	90/25	nein	HWI	nein	unklar
m	81	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 1 x 875/125 mg p.o.	5 T	12,63/ 9,5	158/ 43	nein		nein	ja
w	81	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	10 T	21,36/ 7,08	85/4	nein		nein	ja
w	73	Amp/Sulb Clarithro Clarithro	2 x 3 g i.v. 1 x 0,5 g i.v. 2 x 250 mg p.o.	12 T	12,21/ 9,34	232/ 62	nein		nein	ja
m	74	Amp/Sulb Levofl Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 1 x 500 mg i.v. 2 x 4 g/0,5 g i.v.	10 T	8,89/ 10,47	127/ 52	ja		nein	ja
m	92	Amp/Sulb Levofl Levofl Clarithro	2 x 3 g i.v. 2 x 250 mg i.v. 2 x 250 mg p.o. 2 x 250 mg p.o.	26 T	18,02/ 12,64	293/ 139	nein	HWI	nein	ja
m	65	Pip/Taz	2 x 4 g/0,5 g i.v.	9 T	9,67/ 4,54	150/ 90	nein		nein	ja
w	78	Amp/Sulb	2 x 3 g i.v.	3 T	13,01/ k.A.	129/ k.A.	ja		nein	ja
w	92	Amp/Sulb Amox/Clav	2 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	11 T	4,82/ 6,11	66/33	nein		nein	nein

Tabelle 21: Patientendaten (CAP)

HWI = Harnwegsinfekt, GE = Gastroenteritis, K = Kolitis, k.A. = keine Angaben, NF = Nierenfunktion

5.3 Empfehlungen aus Eisenstadt (CAP)

Die Leitlinien für die kalkulierte antimikrobielle Therapie von Pneumonien des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt empfehlen bestimmte Antibiotika in Hinblick auf potentielle Erreger und besondere Umstände der Erkrankung (ambulant bzw. früh/spät im Krankenhaus erworben, Alter der Patienten, Grunderkrankungen Diabetes und Alkoholismus, Pneumonie nach Aspiration, abszedierende Pneumonie, Behandlung auf der Intensivstation).

In Bezug auf die ambulant erworbene Pneumonie wird als Therapie der ersten Wahl ein Makrolid (Clarithromycin, Erythromycin, Josamycin) vorgeschlagen, falls die Krankheit bei Jugendlichen bzw. Erwachsenen auftritt und als Erreger *Mykoplasmen* vermutet werden. Als Alternative kann auch ein Tetracyclin (Doxycylin) verabreicht werden.

Handelt es sich hingegen um eine ambulant erworbene Pneumonie, die bei alten Menschen (Alter > 70) bzw. Diabetikern auftritt und durch *Haemophilus influenzae* als potentiell Erreger verursacht wird, empfiehlt die Hausguideline die Applikation eines Aminopenicillins. Medikation der 2. Wahl ist ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Beta-Laktamase-Inhibitor (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure).

Eine Aspirationspneumonie, bedingt durch *Anaerobier* ist vorzugsweise mit Ertapenem oder einem Cephalosporin der 4. Generation (Cefepim) zu therapieren. Alternativ sehen diese Guidelines Piperacillin/Tazobactam zur Therapie vor. Clindamycin (Lincosamid-Antibiotikum) kann dazu kombiniert werden.

Tritt eine CAP bei Alkoholikern (potentieller Erreger: *Legionellen*, *Yersinien*) auf, ist laut den Leitlinien aus Eisenstadt ein Makrolid (Clarithromycin, Erythromycin, Josamycin) zu wählen. Ausweichend kann auch hier Doxycylin eingesetzt werden. Ein Fluorchinolone der 3. Generation (Levofloxacin) stellt einen möglichen Kombinationspartner dar.

Fluorchinolone der 3. Generation sollen auch bei Exacerbation einer COPD eingesetzt werden (potentielle Erreger: *H. influenzae*, *Moraxella*).

Bezüglich der Behandlungsdauer sehen die Antibiotika-Empfehlungen aus Eisenstadt bei ambulant erworbener Pneumonie einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen vor. Bei einer Aspirationspneumonie und einer ambulant erworbenen Pneumonie mit zusätzlichem Alkoholabusus beträgt die Dauer mindestens 14 Tage. (Vorschlag AB - Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie, Krankenhaus Eisenstadt, 2013)

Folgende Tabelle zeigt einen Überblick über die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie:

Indikation	Besondere Umstände	Erreger	1. Wahl	Alternative	Kombi- nation	Dauer
Pneumonie	ambulant erworben, Jugendliche, Erwachsene	<i>Myko-plasmen</i>	Makrolide	Doxycyclin		mind. 7 d
Pneumonie	ambulant erworben, Alter > 70, Diabetiker	<i>H. influenzae</i>	Amino-penicilline	Amino-penicilline/ BLI		mind. 7 d
Pneumonie	ambulant erworben, Alkoholabusus	<i>Legionella, Yersinien</i>	Makrolide	Doxycyclin	Chinolone 3	mind. 14 d
Pneumonie	ambulant erworben, lobäres Infiltrat, 30-50 Jahre	<i>Pneumo-kokken</i>	Penicillin G			mind. 7 d
Pneumonie	nach Aspiration	<i>Anaerobier</i>	Ertapenem, Cephalo-sporine 4	Piperacillin/ Tazobactam	Clindamycin	mind. 14 d
Exa- cerbation COPD		<i>H. influenzae Moraxella</i>	Chinolone 3			

Tabelle 22: Therapieempfehlungen aus Eisenstadt für die ambulant erworbene Pneumonie (in Anlehnung an Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie, 2013)

BLI = Beta-Laktamase-Inhibitor

5.4 Darstellung der einzelnen Therapieschemata (CAP)

Es wurden 89 Therapieschemata von Patienten mit CAP untersucht (siehe Tabelle 23). Die Antibiotika wurden entweder als Monotherapie oder Kombinationstherapie verabreicht.

Therapie schema	Anzahl Patienten (n=89)	Initiale Antibiotikatherapie	Weiterführende Therapie
Nr.1	26	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)
Nr.2	13	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.)
Nr.3	4	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)
Nr.4	3	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.)
Nr.5	3	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Levofloxacin (p.o. bzw. i.v.)
Nr.6	2	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.) PLUS Levofloxacin (p.o.)
Nr.7	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin (i.v.), Levofloxacin (p.o.)
Nr.8	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.) PLUS Levofloxacin (i.v.)
Nr.9	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Levofloxacin (i.v.), Clarithromycin (p.o.)
Nr.10	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.), Levofloxacin (p.o.)
Nr.11	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Cefepim (i.v.)
Nr.12	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ceftriaxon (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.)
Nr.13	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Levofloxacin (i.v.), Meropenem (i.v.) PLUS Clindamycin (i.v.), Vancomycin (i.v.)
Nr.14	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.), Ciprofloxacin (i.v.)
Nr.15	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ceftriaxon (i.v.), Piperacillin/Tazobactam (i.v.)
Nr.16	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Cefpodoximproxetil (p.o.)
Nr.17	4	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o./i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o./i.v.)
Nr.18	2	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (i.v.)	Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) PLUS Clarithromycin (p.o.)

Therapie schema	Anzahl Patienten (n=89)	Initiale Antibiotikatherapie	Weiterführende Therapie
Nr.19	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Moxifloxacin (p.o.), Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.)
Nr.20	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.) PLUS Levofloxacin (i.v.), Piperacillin/Tazobactam (i.v.)
Nr.21	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.) PLUS Metronidazol (p.o.), Clarithromycin (p.o.)
Nr.22	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o.)	Ciprofloxacin (p.o.)
Nr.23	1	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Ciprofloxacin (p.o.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.) PLUS Ciprofloxacin (p.o.)
Nr.24	1	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.) PLUS Gentamicin (i.v.), Ertapenem (i.v.)
Nr.25	1	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)
Nr.26	1	Ceftriaxon (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.), Meropenem (i.v.)
Nr.27	3	Ceftriaxon (i.v.)	Ceftriaxon (i.v.)
Nr.28	2	Moxifloxacin (p.o.)	Moxifloxacin (p.o.)
Nr.29	5	Levofloxacin (i.v.)	Levofloxacin (i.v./p.o.)
Nr.30	1	Levofloxacin (i.v.)	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)
Nr.31	1	Levofloxacin (i.v.)	Levofloxacin (p.o.) PLUS Cefuroxim (i.v.), Piperacillin/Tazobactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (i.v.) PLUS Metronidazol
Nr.32	1	Ciprofloxacin (i.v.)	Ciprofloxacin (p.o.), Ampicillin/Sulbactam (i.v.)
Nr.33	1	Metronidazol (p.o.) PLUS Ciprofloxacin (p.o.)	Metronidazol (p.o.) PLUS Ciprofloxacin (p.o.)

Tabelle 23: Therapieschemata bei Patienten mit CAP

5.5 Guidelinekonformität der Therapieschemata (CAP)

5.5.1 Auswahl der Antibiotika

Anhand der ausgewählten Antibiotika für die initiale Antibiotikatherapie der CAP soll eine Übereinstimmung mit den Empfehlungen der Guidelines veranschaulicht werden. Dabei wurden jene Therapieschemata mit gleichem Therapiebeginn zusammengefasst:

Anzahl Patienten (n=89)	Therapieschema		Guidelines			
			Eisenstadt (2013)	Deutschland (2009)	ATS/IDSA (2007)	BTS (2009)
61	Nr.1-16	Therapiebeginn: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.) ^a	übereinstimmend*	übereinstimmend	abweichend	abweichend
10	Nr.17-22	Therapiebeginn: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.) PLUS Clarithromycin (p.o./i.v.)	abweichend	übereinstimmend	übereinstimmend	übereinstimmend
1	Nr.23	Therapiebeginn: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.) PLUS Ciprofloxacin (p.o.)	abweichend	abweichend	abweichend	abweichend
2	Nr.24-25	Therapiebeginn: Piperacillin/ Tazobactam (i.v.)	abweichend	abweichend	abweichend	abweichend
4	Nr.26-27	Therapiebeginn: Ceftriaxon (i.v.) ^b	abweichend	übereinstimmend*	abweichend	abweichend
2	Nr. 28	Gesamte Therapie: Moxifloxacin (p.o.)	abweichend	übereinstimmend	übereinstimmend	übereinstimmend
7	Nr. 29-31	Therapiebeginn: Levofloxacin (i.v.) ^c	abweichend	übereinstimmend*	übereinstimmend*	übereinstimmend*
1	Nr.32	Therapiebeginn: Ciprofloxacin (i.v.)	abweichend	abweichend	abweichend	abweichend

Anzahl Patienten (n=89)	Therapieschema		Guidelines			
			Eisenstadt (2013)	Deutschland (2009)	ATS/IDSA (2007)	BTS (2009)
1	Nr.33	Therapiebeginn: Ciprofloxacin (p.o.) PLUS Metronidazol (p.o.)	abweichend	abweichend	abweichend	abweichend

Tabelle 24: Konformität der eingesetzten Antibiotika mit den Empfehlungen der Guidelines bei CAP

^a darunter 5 Patienten mit Aspirationspneumonie

^b darunter 1 Patient mit Aspirationspneumonie

^c darunter 1 Patient mit Aspirationspneumonie

* ausgenommen jene Patienten mit Aspirationspneumonie

61 (68,5%) der 89 Patienten mit CAP erhielten zu Beginn der Antibiotikatherapie Ampicillin/Sulbactam (i.v.) als Monotherapie. Davon erfolgte bei 26 Patienten die gesamte Therapie mit Ampicillin/Sulbactam (i.v.).

Sowohl die Leitlinie aus Eisenstadt (2013), als auch die Guideline aus Deutschland (2009) empfehlen Ampicillin/Sulbactam zur Monotherapie der CAP. Im Gegensatz dazu empfehlen die ATS/IDSA (2007) und die BTS (2009) ein Betalaktam-Antibiotikum nur in Kombination mit einem Makrolid.

10 (11,2%) von 89 Patienten mit CAP wurden anfänglich mit einer Kombination aus Beta-laktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitor (i.v.) und Makrolid (i.v./p.o.) (Ampicillin/Sulbactam plus Clarithromycin) therapiert, wie es von der Leitlinie aus Deutschland (2009) und den Guidelines der ATS/IDSA (2007) und der BTS (2009) empfohlen wird.

7 (7,9%) Patienten erhielten Levofloxacin (i.v.) zu Therapiebeginn, 2 Patienten (2,2%) Moxifloxacin (p.o.). Die deutschen, britischen und amerikanischen Empfehlungen beinhalten Levofloxacin bzw. Moxifloxacin zur Monotherapie der CAP. Hingegen empfiehlt die Leitlinie aus Eisenstadt (2013) ein Fluorchinolone nicht zur Monotherapie, da bei Fluorchinolonen ein potentes Risiko für die Selektion von multiresistenten Erregern (*Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus*, *Vancomycin-resistenter Enterococcus*, *ESBL-bildende Enterobacteriaceae*) besteht (Burgmann, 2012). Fluorchinolone werden im Krankenhaus Eisenstadt restriktiv eingesetzt.

2 Patienten (2,2%) wurde Piperacillin/Tazobactam (i.v.) zu Beginn der Therapie verabreicht. Piperacillin/Tazobactam als Monotherapie der CAP wird von keiner der in dieser Arbeit herangezogenen Guidelines empfohlen.

Weitere 4 Patienten (4,5%) wurden mit Ceftriaxon (i.v.) anbehandelt. Nur die deutsche Leitlinie (2009) beinhaltet Ceftriaxon zur Monotherapie der CAP. Den Guidelines der ATS/IDSA (2007), der BTS (2009) und den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) ist Ceftriaxon zur Monotherapie der CAP nicht zu entnehmen.

Ein Patient (1,1%) erhielt Ampicillin/Sulbactam (i.v.) und Ciprofloxacin (p.o.) in Kombination. Dieses Antibiotikaauswahl wird von keiner der in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogenen Guidelines empfohlen.

Ein weiterer Patient (1,1%) erhielt Ciprofloxacin (i.v.) als Monotherapie. Diese Therapie ist nicht in den oben genannten Guidelines enthalten.

1 Patient (1,1%) wurde mit Ciprofloxacin (p.o.) und Metronidazol (p.o.) in Kombination behandelt. Dieses Therapieschema ist in den herangezogenen Empfehlungen für die Therapie der CAP nicht enthalten.

7 der 89 Patienten mit CAP erkrankten an einer Aspirationspneumonie. Davon wurden 5 Patienten mit Ampicillin/Sulbactam (i.v.), ein Patient mit Levofloxacin (i.v.) und ein Patient mit Ceftriaxon (i.v.) anbehandelt. Die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) beinhalten Ertapenem, ein Cephalosporin der 4. Generation oder Piperacillin/Tazobactam, jeweils in Kombination mit Clindamycin für die Behandlung einer Aspirationspneumonie. In den amerikanischen (2007), deutschen (2009) und britischen Guidelines (2009) finden sich ebenfalls eigene Empfehlungen für die Behandlung einer Aspirationspneumonie. Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) schlagen die Gabe eines Betalaktam-Antibiotikums/Betalaktamase-Inhibitors (z.B. Ampicillin/Sulbactam) vor. Die Leitlinien der BTS (2009) empfehlen Amoxicillin/Clavulansäure (i.v.). Die deutsche Leitlinie (2009) schlägt bei Aspirationspneumonie als Alternative zu Betalaktam-Antibiotikum/Betalaktamase-Inhibitor die Gabe eines Cephalosporins der 3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon) mit Clindamycin vor. Außerdem kann auch Moxifloxacin oder Ertapenem gegeben werden. Die Therapie der Aspirationspneumonie erfolgte bei keinem (0%) der 7 Patienten entsprechend den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013). Bei 5 (71,4%) der 7 Patienten erfolgte die Therapie nach den deutschen (2009) und amerikanischen (2007) Leitlinien.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Auswahl der Antibiotika für die initiale Antibiotikatherapie bei insgesamt 56 (62,9%) der 89 Patienten mit CAP

entsprechend den Krankenhausempfehlungen in Eisenstadt (2013) erfolgte. Verschiedene Umstände (z.B. allergische Reaktionen auf die verabreichten Antibiotika, fehlendes Ansprechen auf die Therapie) machten jedoch ein Abweichen von der Empfehlung in Bezug auf die verwendeten Antibiotika notwendig.

Zieht man die deutschen Guidelines (2009) zum Vergleich heran, wurden von den 89 Patienten mit CAP 82 Patienten (92,1%) entsprechend diesen Guidelines behandelt.

Der Vergleich mit den Leitlinien der ATS/IDSA (2007) zeigt eine Übereinstimmung der Antibiotikaauswahl mit den Empfehlungen für die initiale Antibiotikatherapie bei 18 Patienten (20,2%).

Ebenfalls 18 Patienten (20,2%) wurden entsprechend den Empfehlungen der BTS (2009) behandelt.

5.5.2 Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart der Antibiotika

5.5.2.1 Allgemeines

In der klinischen Praxis im Krankenhaus Eisenstadt werden, in Bezug auf die Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie, die antimikrobiellen Präparate in den meisten Fällen (je nach Schweregrad der Pneumonie) zunächst auf parenteralem Weg appliziert. Nach klinischer Besserung des Allgemeinzustandes ist man bestrebt in Folge auf perorale Therapie umzustellen. Gleiches wird auch von diversen Fachgesellschaften in ihren Leitlinien empfohlen (siehe Kapitel 2).

In der Untersuchung wurden die vorgefundenen Dosierungen und Dosierungsintervalle mit den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation und den hauseigenen Empfehlungen (2013) verglichen. Die Empfehlungen der deutschen Leitlinie (2009), die der ATS/IDSA (2007) - Guidelines, sowie jene der BTS (2009) - Guidelines für die initialen Antibiotikadosierungen dienen zum Vergleich mit den gewählten Dosierungen zu Beginn der Therapie.

Da bei der Dosierung der Antibiotika die Nierenfunktion eine wichtige Rolle spielt, fließt auch dieser Parameter in die Betrachtung ein.

Auf jene Antibiotika, die nur je einem Patienten appliziert wurden, wird in der folgenden Betrachtung nicht näher eingegangen, da aufgrund der niedrigen Patientenzahl eine repräsentative Evaluierung nicht möglich ist. All diese Antibiotika wurden laut Untersuchung aber, in Bezug auf die Dosierung, den Vorgaben des Austria Codex entsprechend verabreicht.

5.5.2.2 Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitoren

	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)				
	3 x 3 g i.v.	2 x 3 g i.v.	3 x 1,5 g i.v.	2 x 1,5 g i.v.	1 x 1,5 g i.v.
Anzahl der Patienten (n=73)	12	55	1	4	1
	Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.)				
	2 x 1 g p.o.		1 x 1 g p.o.		1 x 625 mg p.o.
Anzahl der Patienten (n=16)	11		4		1
	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)				
	3 x 4,5 g i.v.			2 x 4,5 g i.v.	
Anzahl der Patienten (n=15)	10			5	

Tabelle 25: Dosierung pro Tag von Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitoren bei Patienten mit CAP

Dosierung von Ampicillin/Sulbactam (i.v.):

Die Tagesdosis von Ampicillin/Sulbactam beträgt bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie laut Austria Codex Fachinformation 1,5 g – 12 g, je nach Schweregrad der Infektion. Normalerweise wird die Tagesdosis alle 6-8 Stunden verabreicht, bei einem leichten Verlauf einer bakteriellen Pneumonie, wählt man ein Dosierungsintervall von 12 Stunden.

Den Krankenhausempfehlungen in Eisenstadt ist eine Dosierung von 3 x 1,5 – 3 g zu entnehmen.

Die deutschen Guidelines (2009) empfehlen bei initialer Gabe ein Dosierungsschema von 3 x 3 g/Tag. Die BTS (2009) empfiehlt Ampicillin/Sulbactam nicht für die initiale Antibiotikatherapie der CAP. Den Guidelines der ATS/IDSA (2007) sind keine genauen Dosisangaben zu entnehmen.

Insgesamt wurden 73 Patienten mit Ampicillin/Sulbactam behandelt. Davon erhielten 72 Patienten Ampicillin/Sulbactam als initiale Antibiotikatherapie. 12 von 73 mit Ampicillin/Sulbactam (i.v.) therapierten Patienten wurde eine Dosis von 3 x 3 g/Tag verabreicht. 55 Patienten wurden mit einer Dosis von 2 x 3 g/Tag therapiert. Von ihnen hatten 10 Patienten bei Beginn der Therapie eine stark eingeschränkte Nierenfunktion

(Kreatinin-Clearance: <30 ml/min), bei welcher das Dosierungsintervall laut Austria Codex zu verlängern ist.

Die Tagesdosierung erfolgte bei 73 (100%) der 73 Patienten dem Austria Codex entsprechend. Davon wurde bei einem Patienten das vorgeschlagene Dosierungsintervall nicht übernommen. Der Patient erhielt Ampicillin/Sulbactam in einer Dosierung von 1 x 1,5 g/Tag (i.v.).

Die Empfehlungen aus Eisenstadt wurden bei 13 (17,8%) der 73 Patienten übernommen.

Zieht man die deutschen Guidelines (2009) zum Vergleich heran, erfolgte die Dosierung bei 12 (16,4%) der 72 initial mit Ampicillin/Sulbactam behandelten Patienten entsprechend diesen Empfehlungen.

Dosierung von Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.):

Die Austria Codex Fachinformation sieht bei einer peroralen Applikation von Amoxicillin/Clavulansäure eine Dosierung von 2-3 x 875 mg/125 mg/Tag vor.

Die Leitlinien aus Eisenstadt (2013) empfehlen eine Dosis von 2 x 1 g/Tag.

Die Guidelines aus Deutschland (2009) empfehlen Amoxicillin/Clavulansäure (i.v.) als initiale Therapie mit einer Dosierung von 3 x 2,2 g/Tag bei hospitalisierten Patienten mit CAP. Die BTS (2009) empfiehlt eine initiale parenterale Gabe von Amoxicillin (3 x 500 mg – 1 g/Tag) bei mäßig-schwerer CAP und eine perorale Gabe von Amoxicillin (3 x 500 mg/Tag) bei leichter CAP. Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) beinhalten diesbezüglich keine genauen Dosierungsangaben.

16 Patienten erhielten im Anschluss an eine parenterale Therapie mit Ampicillin/Sulbactam bzw. Ampicillin/Sulbactam plus Clarithromycin, eine orale Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure. Dabei wurde bei 11 Patienten eine Dosierung von 2 x 1 g/Tag (p.o.) gewählt. 4 Patienten erhielten 1 x 1 g/Tag Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.). Eine Patientin wurde mit 1 x 625 mg/Tag Amoxicillin/Clavulansäure therapiert.

Bei 11 (68,8%) der 16 Patienten, die mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt wurden, entsprach die Dosierung den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation und der Leitlinie aus Eisenstadt (2013). Bei 5 Patienten (31,3%) wurde die empfohlene Dosierung nicht übernommen.

Da Amoxicillin/Clavulansäure bei keinem der untersuchten Patienten initial verabreicht wurde, ist ein Vergleich mit den Guidelines in diesem Fall nicht möglich.

Dosierung von Piperacillin/Tazobactam (i.v.):

Bei einer Therapie mit Piperacillin/Tazobactam sieht die Austria Codex Fachinformation eine übliche Dosierung von 4,5 g alle 8 Stunden vor. Bei Bedarf kann das Dosierungsintervall auf 6 h geändert werden.

Die Leitlinien aus Eisenstadt (2013) empfehlen Piperacillin/Tazobactam (i.v.) nicht zur Therapie der CAP.

Die deutschen Guidelines (2009) empfehlen Piperacillin/Tazobactam (in Kombination) bei initialer Therapie einer schweren CAP mit einer Dosierung von 3 x 4,5 g/Tag. Die BTS (2009) sehen eine Gabe von Piperacillin nicht zur initialen Therapie der CAP vor. Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) beinhalten keine genauen Dosierungsangaben.

Insgesamt wurden 15 Patienten mit Piperacillin/Tazobactam (i.v.) behandelt. Davon wurde 2 Patienten Piperacillin/Tazobactam zu Beginn der Therapie verabreicht. 10 Patienten erhielten 3 x 4,5 g/Tag Piperacillin/Tazobactam. 5 Patienten wurden mit 2 x 4,5 g/Tag behandelt. Darunter waren 2 Patienten mit einer GFR<20 ml/min, was die Reduktion des Dosierungsintervall laut Austria Codex rechtfertigt. Bei den anderen 3 Patienten war der Grund für diese Dosierung nicht ersichtlich.

Bei 12 (80,0%) der 15 Patienten entsprach die Dosierung dem Austria-Codex. Bei 3 Patienten (20,0%) wurden diese Vorgaben nicht übernommen.

2 Patienten wurden initial mit Piperacillin/Tazobactam (i.v.) behandelt. Die Dosierung wurde bei einem (50,0%) der 2 Patienten entsprechend den Empfehlungen aus Deutschland (2009) gewählt.

5.5.2.3 Fluorchinolone

n=18	Levofloxacin (i.v.)				
	2 x 500 mg i.v.	1 x 500 mg i.v.	2 x 250 mg i.v.	1 x 250 mg i.v.	
Anzahl der Patienten	3	8	1	1	
	Levofloxacin (p.o.)				
	2 x 500 mg p.o.	1 x 500 mg p.o.	2 x 250 mg p.o.	1 x 250 mg p.o.	3 x 250 mg p.o.
Anzahl der Patienten	3	1	3	2	1
n=5	Ciprofloxacin (i.v./p.o.)				
	2 x 200 mg i.v.	2 x 500 mg p.o.	2 x 250 mg p.o.	1 x 250 mg p.o.	
Anzahl der Patienten	1	1	3	1	
n=3	Moxifloxacin (p.o.)				
	1 x 400 mg p.o.				
Anzahl der Patienten	3				

Tabelle 26: Dosierungen pro Tag von Fluorchinolonen bei Patienten mit CAP

Aufgrund der Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie und umgekehrt (Levofloxacin: 5 Patienten; Ciprofloxacin: 1 Patient) sind diese Patienten in der Tabelle mehrfach erfasst.

Dosierung von Levofloxacin (i.v./p.o.):

Für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie mit Levofloxacin (p.o./i.v.) ist laut Austria Codex Fachinformation eine Tagesdosierung von 1-2 x 500 mg/Tag erforderlich.

Im Gegensatz dazu schlagen die Empfehlungen aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder (2013) bei parenteraler und peroraler Therapie eine Dosierung von 1 x 250-500 mg/Tag vor.

Die deutschen (2009) und britischen Guidelines (2009) empfehlen zur initialen Therapie mit Levofloxacin (i.v./p.o.) eine Dosierung von 1 x 500 mg/Tag, bei schwerer Pneumonie

eine Dosierung von 2 x 500 mg/Tag (i.v.). Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) beinhalten diesbezüglich keine Dosisangaben.

Insgesamt wurden 18 Patienten mit Levofloxacin (i.v./p.o.) behandelt. Von diesen 18 Patienten wurden 5 Patienten von parenteraler auf perorale Therapie bzw. von peroraler auf parenterale Therapie umgestellt (aus diesem Grund sind diese Patienten in Tabelle 26 mehrfach erfasst). Näheres zur Umstellung von parenteraler auf perorale Gabe in Kapitel 5.5.3.

14 (77,8%) von 18 Patienten erhielten Levofloxacin in einer Dosierung entsprechend den Vorgaben des Austria Codex (1-2 x 500 mg/Tag (p.o./i.v.)). Davon wurde bei 3 Patienten die Therapie mit einer Dosierung von 1-3 x 250 mg/Tag (p.o./i.v.) fortgeführt. Eine dreimaltägliche Gabe, wie sie bei einem Patienten zu beobachten war, ist aufgrund der langen Halbwertszeit (4-8 h) von Levofloxacin als nicht sinnvoll zu erachten. Bei 4 Patienten (22,2%) entsprach die Dosierung nicht dem Austria-Codex. Davon erhielten 3 Patienten Levofloxacin in einer Dosierung von 1 x 250 mg/Tag (p.o./i.v.), ein Patient bekam 2 x 250 mg/Tag (i.v.).

Bei 11 (61,1%) von 18 Patienten erfolgte die Dosierung (1 x 250-500 mg/Tag) nach den Leitlinien aus Eisenstadt (2013). Bei 9 Patienten (50,0%) wurde ein Dosierungsintervall von 2 x 250-500 mg/Tag gewählt. Diese Vorgehensweise entspricht nicht den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013). Davon erhielten 2 Patienten Levofloxacin zunächst 2 x 500 mg/Tag (p.o.) und wurden anschließend auf 1 x 250-500 mg/Tag (i.v.) umgestellt.

7 Patienten erhielten Levofloxacin 1-2 x 500 mg/Tag (i.v.) als initiale Therapie. Die Dosierung erfolgte bei allen (100%) entsprechend den Empfehlungen der deutschen Leitlinie (2009) und der BTS (2009).

Dosierung von Ciprofloxacin (p.o./i.v.):

Laut Austria Codex Fachinformation beträgt die Tagesdosis von Ciprofloxacin bei peroraler Gabe 2 x 500-750 mg/Tag, je nach Schweregrad der Infektion. Wird Ciprofloxacin intravenös verabreicht, wird eine Dosierung von 2 x 200-400mg/Tag empfohlen.

Die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) beinhalten Ciprofloxacin nicht für die Therapie der CAP.

Die deutsche Leitlinie (2009) empfiehlt Ciprofloxacin für die initiale Therapie einer schweren CAP (in Kombination) nur in parenteraler Form mit einer Dosierung von 3 x 400 mg/Tag. Die BTS (2009) sieht eine parenterale Dosierung von 2 x 400 mg/Tag auch

bei schwerer CAP (auch in Kombination) vor. Die Leitlinien der ATS/IDSA (2007) beinhalten keine Dosisangaben.

Insgesamt wurden 5 Patienten mit Ciprofloxacin (i.v./p.o.) therapiert. Eine Umstellung (siehe Kapitel 5.5.3) von parenteraler Applikation (2 x 200 mg/Tag) auf perorale Gabe (2 x 250 mg/Tag) erfolgte bei einem Patienten (aus diesem Grund ist dieser Patient in der Tabelle mehrfach erfasst).

Die zugelassene Dosierung laut Austria Codex (2 x 200 mg/Tag) für die parenterale Therapie wurde bei einem Patienten übernommen. Bei einem weiteren Patienten erfolgte die Dosierung (p.o.) Austria-Codex-konform. Der Patient erhielt 2 x 500 mg/Tag Ciprofloxacin auf peroralem Weg. 4 Patienten erhielten eine Dosierung, die nicht den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation entspricht. Sie erhielten Ciprofloxacin (p.o.) in niedrigerer Dosierung (3 Patienten: 2 x 250 mg/Tag; 1 Patient: 1x 250 mg/Tag).

2 Patienten wurden initial mit Ciprofloxacin behandelt. Die gewählte Dosierung von Ciprofloxacin bei diesen 2 Patienten ist weder in den Empfehlungen aus Deutschland (2009), noch in den Leitlinien der BTS (2009) zu finden. Ein Patient erhielt 2 x 200 mg/Tag (i.v.). Der andere Patient erhielt Ciprofloxacin 2 x 250 mg/Tag (p.o.) in Kombination mit Metronidazol (p.o.).

Dosierung von Moxifloxacin (p.o.):

Die Austria Codex Fachinformation sieht bei Moxifloxacin eine Dosierung von 1 x 400 mg/Tag vor.

Gleiches wird auch von den deutschen (2009) und britischen Guidelines (2009) vorgeschlagen.

Die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) beinhalten Moxifloxacin nicht für die Therapie der CAP.

Bei allen 3 Patienten (100%) erfolgte die Dosierung nach den Vorgaben des Austria Codex.

2 Patienten erhielten Moxifloxacin (p.o.) zu Beginn der Therapie. Die Dosierung erfolgte bei beiden Patienten (100%) entsprechend den Empfehlungen der deutschen (2009) und britischen (2009) Leitlinien.

5.5.2.4 Makrolide

n=18	Clarithromycin (i.v./p.o.)				
	2 x 500 mg i.v.	1 x 500 mg i.v.	2 x 500 mg p.o.	1 x 500 mg p.o.	2 x 250 mg p.o.
Anzahl der Patienten	3	5	6	4	4

Tabelle 27: Dosierung pro Tag von Makroliden bei Patienten mit CAP

Aufgrund der Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie (4 Patienten) sind diese Patienten in der Tabelle mehrfach erfasst.

Dosierung von Clarithromycin (i.v./p.o.):

Wird eine ambulant erworbene Pneumonie mit Clarithromycin behandelt, sieht die Austria Codex Fachinformation eine übliche Tagesdosierung von 2 x 250-500 mg/Tag, je nach Schweregrad der Infektion, vor.

Inhaltlich gleich sind hier auch die Empfehlungen aus dem Krankenhaus Eisenstadt (2013).

Die deutschen (2009) und britischen Leitlinien (2009) sehen eine Dosierung von 2 x 500 mg/Tag (i.v./p.o.) bei initialer Therapie vor. Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) beinhalten keine Dosisangaben.

Insgesamt wurden 18 Patienten mit Clarithromycin (i.v./p.o.) behandelt. Bei 4 Patienten wurde im Laufe der Behandlung von parenteraler auf perorale Therapie gewechselt (aus diesem Grund sind diese Patienten in der Tabelle mehrfach erfasst). Dabei wurden 2 Patienten von 1 x 500 mg (i.v.) auf 2 x 500 mg (p.o.) bzw. 1 x 500 mg (p.o.), ein Patient von 2 x 500 mg (i.v.) auf 2 x 500 mg (p.o.) und ein Patient von 1 x 500 mg (i.v.) auf 2 x 250 mg (p.o.) umgestellt (siehe Kapitel 5.5.3).

Bei 13 (72,2%) der 18 Patienten erfolgte die Dosierung nach den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation und des Krankenhauses in Eisenstadt. Sie erhielten Clarithromycin in einer Dosierung von 2 x 250-500 mg/Tag. Bei 7 Patienten (38,9%) wurde das empfohlene Dosierungsintervall nicht übernommen. Ihnen wurde Clarithromycin 1 x 500 mg/Tag verabreicht. Davon wurden, wie oben beschrieben, jedoch 2 Patienten von 1 x 500 mg/Tag auf 2 x 500 mg/Tag bzw. 2 x 250 mg/Tag umgestellt.

10 von 18 Patienten erhielten Clarithromycin (in Kombination mit Ampicillin/Sulbactam) als initiale Antibiotikatherapie. Davon wurde die Dosierung bei 4 Patienten (40,0%) entsprechend den Empfehlungen der deutschen (2009) und der britischen (2009) Leitlinien gewählt. Sie erhielten 2 x 500 mg/Tag. Bei 6 Patienten (60,0%) wurde die empfohlene Dosierung nicht übernommen. Sie erhielten 1 x 500 mg/Tag (4 Patienten) bzw. 2 x 250 mg/Tag (1 Patient).

5.5.2.5 Cephalosporine

n=6	Ceftriaxon (i.v.)	
	2 x 2 g i.v.	1 x 2 g i.v.
Anzahl der Patienten	2	4

Tabelle 28: Dosierung pro Tag von Cephalosporinen bei Patienten mit CAP

Dosierung von Ceftriaxon (i.v.):

Der Austria Codex Fachinformation ist zu entnehmen, dass eine Pneumonie bei Erwachsenen mit einer einmal täglichen Gabe von 1-2 g (maximal 4 g) Ceftriaxon (i.v.) zu behandeln ist.

Die Guidelines aus Eisenstadt (2013) empfehlen die Applikation von 1x 2 g/Tag.

Diese Dosierung findet sich auch in den deutschen (2009) und britischen Leitlinien (2009) für die initiale Therapie der CAP wieder. Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) beinhalten keine Dosisangaben.

Insgesamt wurden 6 Patienten mit Ceftriaxon (i.v.) therapiert. Bei 4 Patienten (66,7%) wurden sowohl die Vorgaben des Austria Codex sowie die der Leitlinie aus Eisenstadt (2013) erfüllt. Sie erhielten eine Dosis von 1 x 2 g/Tag. Die Verabreichungshäufigkeit mit 2 x 2 g weicht jedoch bei 2 Patienten (33,3%) vom empfohlenen Dosierungsintervall laut Austria Codex und der Leitlinie aus Eisenstadt (2013) ab.

4 der 6 Patienten erhielten 1 x 2 g/Tag Ceftriaxon (i.v.) als initiale Antibiotikatherapie. Damit wurden die Empfehlungen bei allen 4 Patienten (100%) aus Deutschland (2009) und Großbritannien (2009) übernommen.

5.5.3 Applikationsart, Umstellung von parenteraler auf orale Therapie

Der Untersuchung zufolge erhielten 85 (95,5%) von 89 Patienten, die an ambulant erworbener Pneumonie erkrankten, die initiale Antibiotikatherapie auf parenteralem Weg. Bei 4 Patienten (4,5%) erfolgte die Applikation von Anfang an auf peroralem Weg.

Im Laufe der Therapie wurde die Applikationsart bei 32 (37,6%) der initial parenteral behandelten Patienten auf eine orale Therapie umgestellt. Dabei wurden entweder parenterale Antibiotika nach Möglichkeit auf eine perorale Form mit gleichem Wirkstoff, oder auf ein perorales Antibiotikum mit dem gleichen Wirkspektrum umgestellt, entsprechend der oralen Bioverfügbarkeit der einzelnen Antibiotika.

So beträgt beispielsweise die Resorptionsrate von Ampicillin bei oraler Gabe 30-40%. Im Gegensatz dazu wird Amoxicillin (oxidierte Form von Ampicillin) nach oraler Gabe fast vollständig resorbiert. Bei Levofloxacin hingegen findet man sowohl nach peroraler als auch nach parenteraler Applikation fast vollständig gleiche Serumspiegel, was einen Wechsel zwischen den Darreichungsformen (i.v./p.o.) möglich macht (Brodts, 2013).

47 Patienten (55,3%) wurden bis zu ihrer Entlassung mit parenteralen Antibiotika behandelt. Bei 6 Patienten (7,1%) konnte eine Kombinationstherapie von einem parenteralen und einem peroralen Antibiotikum seit Beginn der Therapie, über die gesamte Behandlungsdauer hinweg, beobachtet werden (siehe Abbildung 4).

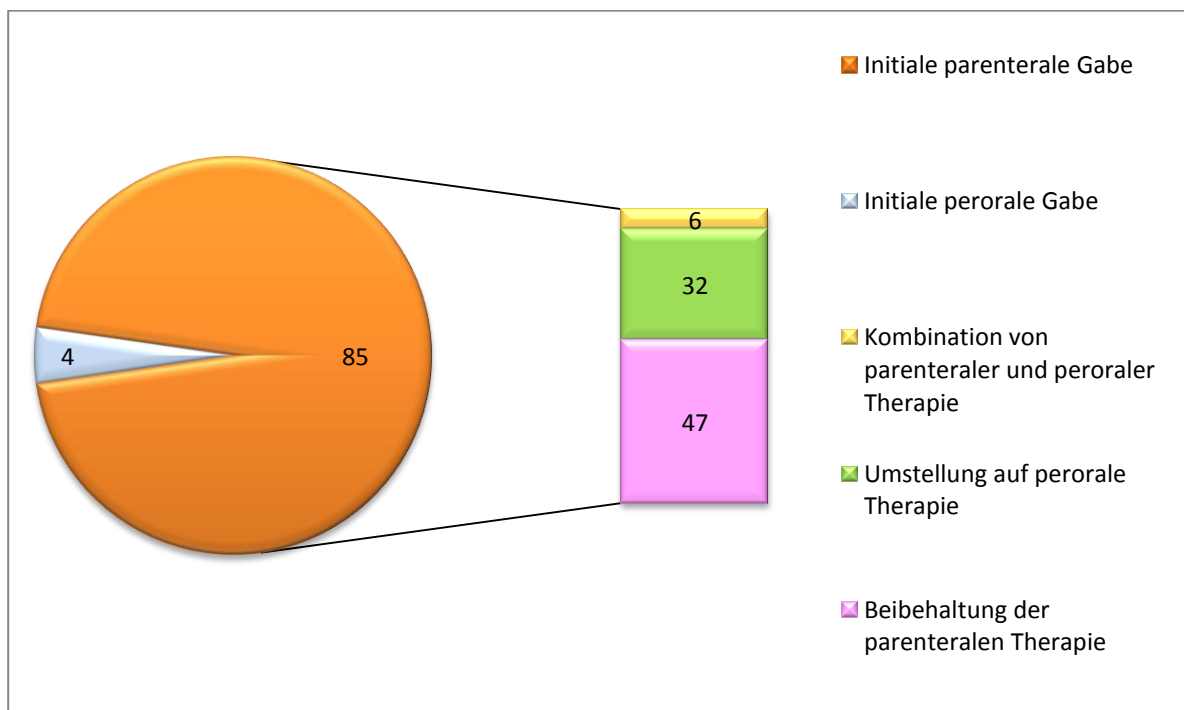


Abbildung 4: Applikationsart der Antibiotika und Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie

Auch die amerikanischen (2007) und deutschen (2009) Guidelines empfehlen bei stationärer Therapie initial eine parenterale Behandlung. Bei Besserung des klinischen Zustandes kann nach Auffassung aller oben beschriebenen Guidelines im Verlauf der Therapie ein Wechsel von parenteraler auf oraler Gabe durchgeführt werden (siehe 3.1.4.5 und 3.3.4.2). Laut den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) soll eine Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten, dessen Schluckvermögen und dessen Resorptionsverhältnissen im Magen-Darm-Trakt erfolgen.

Die Umstellung von parenteral auf peroral hat zwei Vorteile. Einerseits besteht bei peroraler Therapie ein geringeres Risiko für Thrombophlebitis und/oder Katheterinfektion. Andererseits sind die Kosten bei peroraler Therapie deutlich geringer als bei parenteraler Therapie.

Als Parameter für die Umstellung werden das klinische Zustandsbild des Patienten, die Laborparameter CRP-Wert und Leukozytenzahl (White Blood Cell count; WBC), der Röntgenbefund und die Körpertemperatur herangezogen.

In folgender Tabelle sind alle 32 Patienten angeführt, die eine Umstellung von parenteraler auf orale Therapie erhielten:

Patient (n=32)/ Alter	Antibiotika (i.v.) vor Umstellung	Antibiotika (p.o.) bei Umstellung	CRP-Wert v./b. Umstellung (mg/dl)	WBC v./WBC b. Umstellung ($\times 10^9$ /l)	Zeitpunkt	AZ/ Fieber
1/ 54 a	Amp/Sul 3 x 3 g Clar 1 x 500 mg	Amox/Clav 2 x 1 g Clar 1 x 500 mg	13/8	7,4/5,67	T 6	gut/nein
2/81 a	Amp/Sul 2 x 3 g Pip/Taz 3 x 4,5 g	Levo 1 x 250 mg	70/19	8,16/5,47	T 23	gut/nein
3/89 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Levo 1 x 250 mg	120/15	11,71/5,8	T 16	gut/nein
4/68 a	Amp/Sul 3 g	Clar 500 mg Levo 500 mg	264/88	16,56/7,81	T 6	gut/nein
5/70 a	Amp/Sul 3 x 1,5 g	Amox/Clav 1 x 625 mg	93/k.A.	1,8/2,23	T 4	gut/nein
6/91 a*	Cipro 2 x 200 mg	Cipro 2 x 250 mg	22/26	10,66/6,93	T 2	gut/nein
7/81 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	43/8	6,23/2,86	T 15	gut/nein
8/80 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	54/14	13,51/7,36	T 8	gut/nein
9/29 a	Amp/Sul 3 x 3 g	Amox/Clav 1 x 1 g	326/55	24,3/5,48	T 6	gut/nein
10/78 a	Amp/Sul 2 x 3 g Levo 1 x 500 mg	Clar 1 x 500 mg	112/31	12,49/7,51	T 10	gut/nein
11/68 a	Amp/Sul 3 x 3 g	Moxifl 1 x 400 mg Amox/Clav 2 x 1 g	123/27	18,67/7,31	T 3	gut/nein
12/76 a	Amp/Sul 2 x 3 g Clar 1 x 500 mg	Clar 2 x 500 mg Amox/Clav 2 x 1 g	5/k.A.	5,47/k.A.	T 5	gut/nein
13/76 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Cefpod.prox. 1 x 200 mg	116/33	4,2/5,53	T 12	gut/nein
14/63 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 1 x 1 g	35/2	32,21/19,02	T 8	gut/nein
15/81 a	Levo 2 x 500 mg	Levo 2 x 250 mg	158/93	16,17/6,67	T 5	gut/nein
16/47 a	Amp/Sul 3 x 3 g Clar 2 x 500 mg	Metro 2 x 500 mg Clar 2 x 500 mg	398/158	8,88/7,72	T 3	gut/nein
17/75 a	Amp/Sul 3 x 3 g Pip/Taz 3 x 4,5 g	Cipro 2 x 500 mg	28/23	10,84/7,89	T 13	gut/nein
18/56 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 1 x 1 g	142/50	24,23/10,32	T 6	gut/nein
19/87 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	132/15	12,17/5,68	T 11	gut/nein
20/85a*	Levo 2 x 500 mg	Levo 3 x 250 mg	180/k.A.	9,45/k.A.	T 8	besser/nein
21/78 a	Amp/Sul 3 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	53/33	6,08/3,97	T 4	gut/nein
22/75 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	23/13	9,33/7,74	T 5	besser/ nein
23/31 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Clar 2 x 500 mg	223/186	19,77/8,85	T 4	gut/nein
24/72 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Levo 2 x 250 mg	10/k.A.	5,99/k.A.	T 9	gut/nein
25/78 a	Amp/Sul 2 x 1,5 g	Amox/Clav 2 x 1 g	9/8	6,05/6,16	T 4	besser/ nein
26/81 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 1 x 1 g	158/43	12,63/9,5	T 5	gut/nein
27/81 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	85/18	21,36/6,55	T 6	gut/nein
28/73 a	Amp/Sul 2 x 3 g Clar1 x 500 mg	Clar 2 x 250 mg	232/62	12,21/9,34	T 6	gut/nein
29/92 a	Amp/Sul 2 x 3 g Levo 2 x 250 mg	Levo 2 x 250 mg Clar 2 x 250 mg	293/110	18,02/12,75	T 12	besser/ nein
30/92 a	Amp/Sul 2 x 3 g	Amox/Clav 2 x 1 g	49/33	4,82/9,11	T 9	gut/nein
31/79a*	Amp/Sul 2 x 3 g	Levo 2 x 500 mg	8/3	9,98/10,27	T 8	besser/nein
32/77a*	Amp/Sul 2 x 3 g	Levo 2 x 500 mg	305/k.A.	12,04/k.A.	T 5	Allerg. Reak./nein

Tabelle 29: Umstellung von parenteraler auf orale Therapie

*nach peroraler Therapie wieder Umstellung auf parenterale Gabe

AZ = Klinischer Allgemeinzustand; WBC = White Blood Cell Count; Allerg. Reak.= Allergische Reaktion, k.A.= keine Angabe; T = Tag; Z = Zellen

Bei 27 (84,4%) der 32 umgestellten Patienten konnte zum Zeitpunkt der Umstellung ein rückläufiger CRP-Wert im Vergleich zum Beginn der antimikrobiellen Therapie beobachtet werden.

Bei 5 Patienten war der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Umstellung nicht dokumentiert. Aufgrund der ärztlichen Dokumentation und der Pflegeberichte kann von einer klinischen Besserung der Patienten ausgegangen werden.

Lediglich ein Patient (3,1%) zeigte eine CRP-Erhöhung im Vergleich zum Beginn der Antibiotikatherapie. Bei diesem Patienten wurde die mit Ciprofloxacin 250 mg (p.o.) begonnene Therapie auf Ampicillin/Sulbactam 3 g (i.v.) umgestellt.

Ebenso wurde aufgrund einer Verschlechterung des klinischen Zustands bei 3 Patienten (mit * gekennzeichnet) die umgestellte orale Therapie wieder auf eine parenterale Gabe geändert.

Bei Patient 32 wurde Levofloxacin (p.o.) auf Ampicillin/Sulbactam (i.v.) aufgrund einer aufgetretenen allergischen Reaktion umgestellt.

16 der 32 Patienten wiesen bei Therapiebeginn neben einer Erhöhung des CRP-Wertes einen erhöhten Leukozytenwert auf. Bei einem Patienten war nur die Leukozytenzahl bei Therapiebeginn erhöht. Bei 15 (93,8%) der 16 Patienten war eine Reduktion der Leukozytenzahl im Laufe der Therapie erkennbar. Die restlichen 16 Patienten hatten von Beginn der Therapie an einen Leukozytenwert im Normalbereich ($4,3-10,0 \times 10^9$ Zellen/l).

Außerdem war bei allen 32 Patienten der klinische Allgemeinzustand zum Zeitpunkt der Umstellung laut Krankenakte gut bzw. gebessert. Kein Patient hatte zum Zeitpunkt der Umstellung Fieber.

Einige von den deutschen (2009) und amerikanischen Leitlinien (2007) beschriebenen Parameter (Herzfrequenz $\leq 100/\text{min}$, Atemfrequenz $\leq 24/\text{min}$, Systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg, Keine Hypoxämie: $\text{PO}_2 \geq 60$ mm Hg bzw. $\text{SaO}_2 \geq 90\%$) für klinische Stabilität waren nicht kontinuierlich dokumentiert.

Die von der BTS (2009) geforderten Kriterien für eine Umstellung zeigen sich bei den untersuchten Patienten als erfüllt.

5.5.4 Dauer der antimikrobiellen Therapie

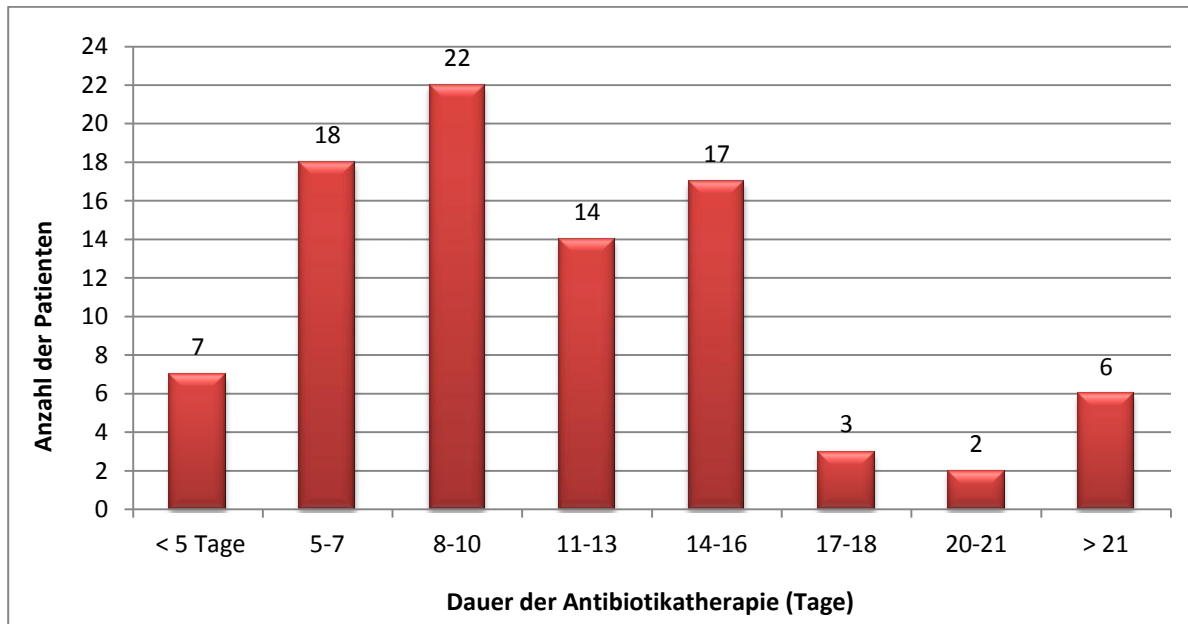


Abbildung 5: Therapiedauer der CAP

Die Guidelines aus Eisenstadt (2013) empfehlen bei CAP eine Therapiedauer von mindestens 7 Tagen. Patienten, die an einer Aspirationspneumonie leiden oder bei denen zusätzlich zur CAP, Alkoholabusus besteht, sind mindestens 14 Tage zu therapieren. Eine Therapiedauer von mindestens 42 Tagen wird bei abszedierender Pneumonie und *S. aureus* als potentielltem Erreger empfohlen.

Die Untersuchung ergibt, dass bei 55 (61,8%) der 89 CAP-Patienten die Antibiotikatherapie 7-14 Tage dauerte. Die Therapiedauer entspricht somit den Empfehlungen aus Eisenstadt.

Die Therapiedauer bei Aspirationspneumonie war bei 5 (71,4%) der 7 erkrankten Patienten kürzer (<14 Tage) als von den Leitlinien aus Eisenstadt (2013) empfohlen.

11 Patienten (12,4%) wurden 15-21 Tage lang antibiotisch behandelt. Mögliche Gründe für eine längere Behandlung waren vermutlich der Schweregrad der Erkrankung, zusätzliche Infektionen (z.B. Harnwegsinfektion), sowie ein schlechtes Ansprechen auf die Therapie (keine Rückläufigkeit bzw. Erhöhung der CRP-Werte während der Therapie).

6 Patienten (6,7%) wurden länger als 21 Tage mit Antibiotika therapiert. Auch bei diesen Patienten war eine längere Therapie durch nicht- oder nur langsam sinkenden CRP-Wert oder Komplikationen, wie z.B. zusätzliche Infektionen, Arzneimittellexantheme, bedingt.

Bei 7 Patienten (7,9%) war eine Therapiedauer von weniger als 5 Tagen zu beobachten. Gründe für diese kurze Therapiedauer waren frühzeitiger Tod oder die Verlegung in eine andere medizinische Einrichtung.

Im Gegensatz zu der Leitlinie aus Eisenstadt (2013) empfehlen die deutschen Guidelines (2009) bei CAP eine Therapiedauer von 5-7 Tagen. Bei schwerer Pneumonie (ohne Risiko für *P. aeruginosa*) soll die Antibiotikatherapie 8-10 Tage dauern. Eine längere Therapie (8-15 Tage) ist nur bei einer potentiell durch *P. aeruginosa* verursachten Pneumonie vorgesehen.

Die Therapiedauer lag bei 18 Patienten (20,2%) der Untersuchung im empfohlenen Intervall (5-7 Tage) der deutschen Leitlinie (2009). 22 Patienten (24,7%) wurden 8-10 Tage lang therapiert und weitere 29 Patienten (32,6%) wurden bis zu 15 Tage lang behandelt. Insgesamt wurden demnach 69 Patienten (77,5%) nach deutschen Empfehlungen (2009) behandelt.

Die Guidelines der ATS/IDSA (2007) empfehlen bei CAP eine Therapiedauer von mindestens fünf Tagen. Demzufolge wurden 82 Patienten (92,1%) entsprechend den Empfehlungen der ATS/IDSA (2007) therapiert.

Die britischen Leitlinien (2009) gehen von einer Therapiedauer zwischen 7 und 21 Tagen, je nach Schweregrad der Krankheit, aus. Dies trifft auf 66 Patienten (74,2%) dieser Untersuchung zu.

5.6 Therapieverlauf bei CAP

In der klinischen Praxis dienen die Verbesserung des klinischen Allgemeinzustandes, der Rückgang der erhöhten Körpertemperatur, die Laborparameter CRP-Wert und Leukozytenzahl und der Röntgenbefund der Beobachtung des Therapieverlaufes bei Patienten mit Pneumonie.

In folgenden Kapiteln wird das Ansprechen der CAP-Patienten auf die Antibiotikatherapie anhand der CRP-Werte und der Leukozytenzahlen näher betrachtet.

5.6.1 Verteilung und Verlauf der CRP-Werte bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Zu Beginn der Therapie lag der CRP-Wert bei 4 (4,5%) der 89 Patienten im Referenzintervall⁴ (0-5 mg/dl). 23 Patienten (25,8%) hatten einen CRP-Wert von <50 mg/dl, weitere 21 Patienten (23,6%) einen Wert zwischen 50-100 mg/dl. Bei einem Großteil der Patienten (28 Patienten; 31,5%) lag der CRP-Wert im Bereich 100-200 mg/dl. Ein noch höherer CRP-Wert (200-300 mg/dl) war bei 8 Patienten (9,0%) zu beobachten. 5 Patienten (5,6%) hatten einen CRP-Wert von über 300 mg/dl.

Am Ende der Therapie lag der CRP-Wert bei 7 Patienten (7,87%) im Normalbereich (0-5 mg/dl). 13 Patienten (14,6%) hatten zu diesem Zeitpunkt einen Wert von 5-10 mg/dl. Bei 22 Patienten (24,7%) lag dieser Wert im Bereich 10-20 mg/dl. Bei 21 Patienten (23,60%) konnte ein CRP-Wert von 20-50 mg/dl, bei 15 Patienten (16,9%) ein Wert von 50-100 mg/dl beobachtet werden. 8 Patienten (8,99%) hatten nach erfolgter Antibiotikatherapie einen CRP-Wert von 100-200 mg/dl. Bei 3 Patienten lag der Wert bei >200 mg/dl.

Bei 75 (84,3%) der 89 Patienten konnte nach erfolgter Antibiotikatherapie eine Reduktion des CRP-Wertes verzeichnet werden. 10 Patienten (11,2%) zeigten einen Anstieg des CRP-Wertes im Vergleich zum Anfangswert. Bei 4 Patienten war kein CRP-Wert zu diesem Zeitpunkt dokumentiert.

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der CRP-Werte bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Die rot markierten Punkte zeigen die CRP-Werte der CAP-Patienten zu Beginn der Antibiotikatherapie. Die grünen Punkte stellen die zuletzt bestimmten CRP-Werte (am Ende der Therapie) dar.

⁴ Referenzwerte stammen aus der Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

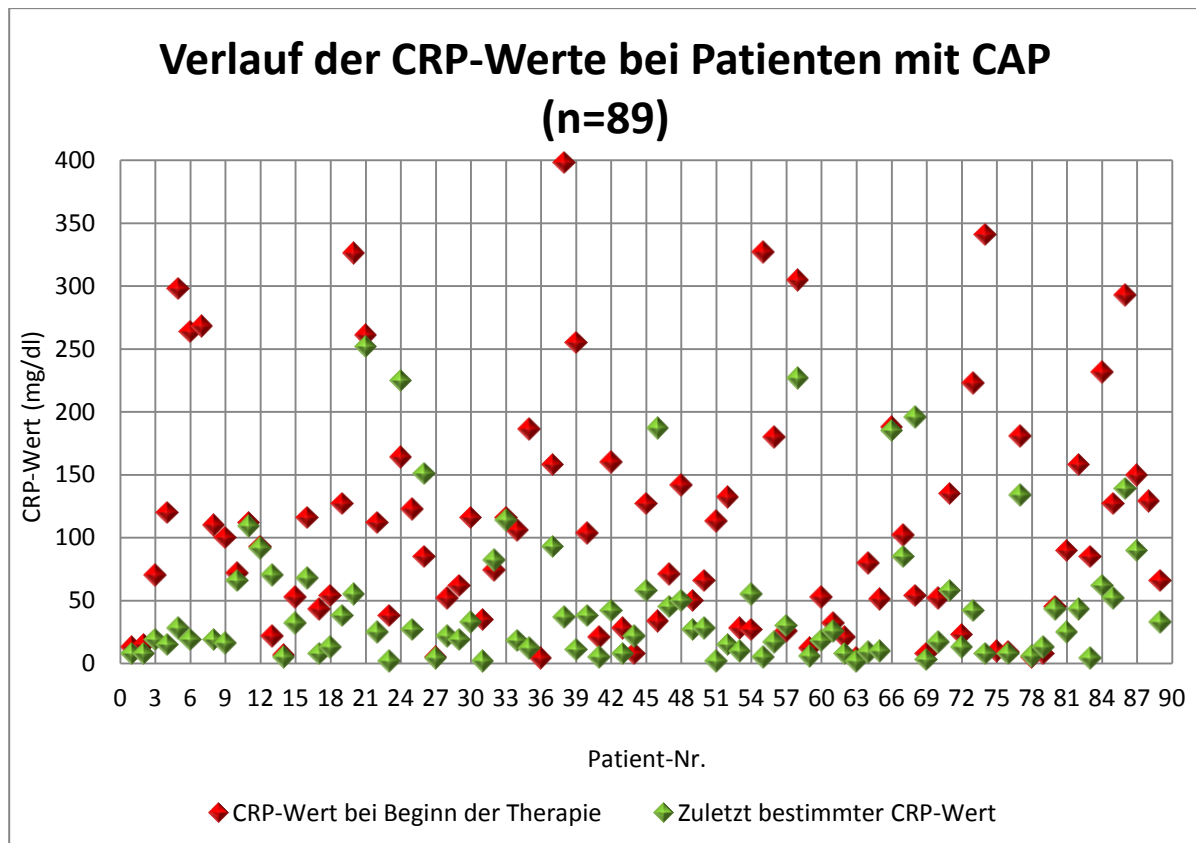


Abbildung 6: CRP-Wert-Verlauf bei Patienten mit CAP

5.6.2 Verteilung und Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Der Untersuchung zufolge konnte zu Beginn der Antibiotikatherapie bei 40 Patienten (44,9%) eine Leukozytose ($>10^{10}$ Zellen/l) beobachtet werden. Bei 46 Patienten (51,7%) lag die Leukozytenzahl zu diesem Zeitpunkt im Referenzbereich⁵ ($4,3-10,0 \times 10^9$ Zellen/l). 3 Patienten (3,4%) zeigten eine Leukopenie ($<4,3 \times 10^9$ Zellen/l).

Am Ende der Antibiotikatherapie war bei 35 (87,5%) der 40 Patienten mit Leukozytose ein Rückgang der Leukozytenzahl zu sehen. Davon lag bei 25 Patienten die Leukozytenzahl nach der Therapie im Normalbereich. Bei 4 (10,0%) der 40 Patienten mit Leukozytose war nach der Antibiotikatherapie ein Anstieg der Leukozytenzahl zu beobachten. Bei einem dieser 40 Patienten war nur der Anfangswert dokumentiert. Bei 7 (15,2%) der 46 Patienten mit einer Leukozytenzahl im Normalbereich konnte nach erfolgter Therapie ein Anstieg der Leukozytenzahl ($>10^{10}$ Zellen/l) im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden.

⁵ Referenzwerte stammen aus der Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

Abbildung 7 soll diese Ergebnisse veranschaulichen. Die rot dargestellten Punkte im Diagramm zeigen die Leukozytenzahlen zu Beginn der Therapie. Die grün markierten Punkte stehen für die Leukozytenzahlen am Ende der Therapie.

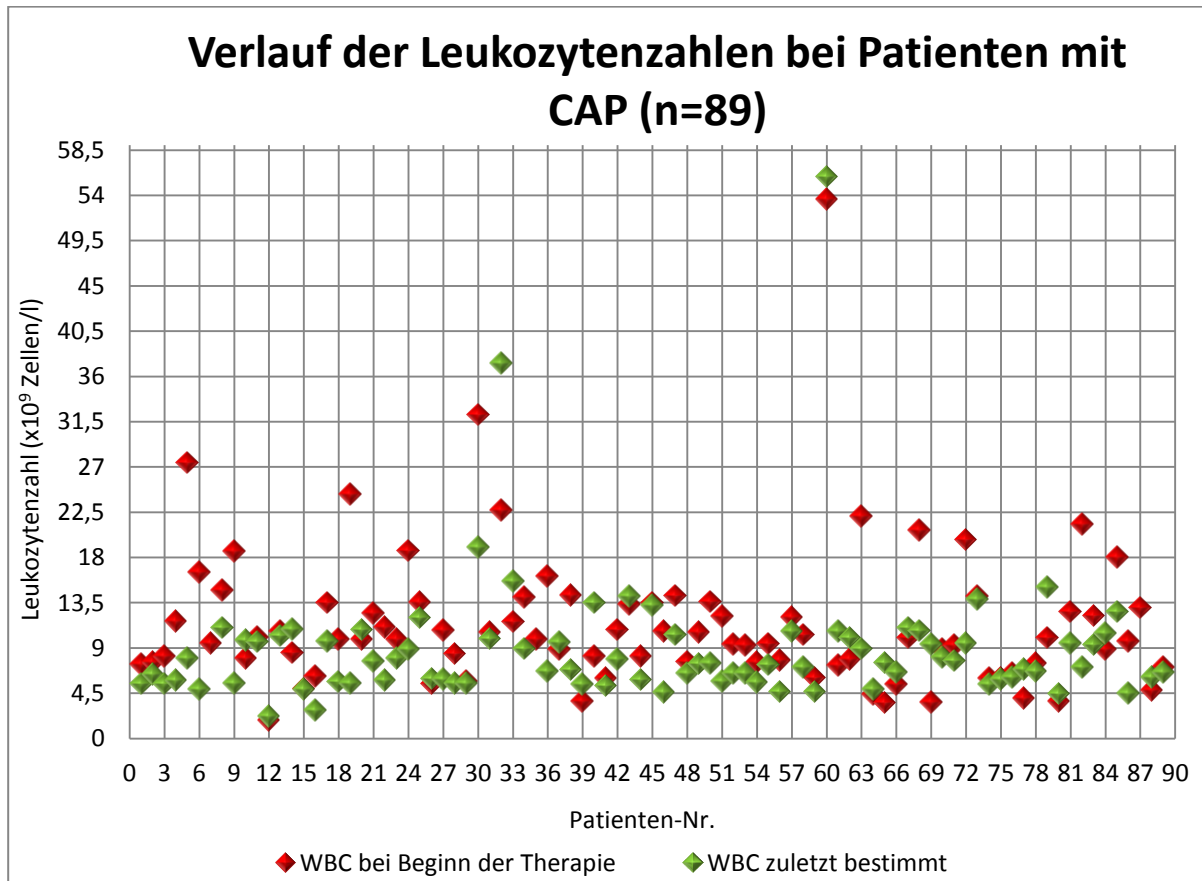


Abbildung 7: Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit CAP

5.6.3 Fallbeispiel (CAP)

Anhand des folgenden Fallbeispiels soll der Therapieverlauf bei einem Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie veranschaulicht werden:

Eine Patientin (87 Jahre, Diabetes mellitus Typ II, chron. Nierenerkrankung, CRP-Wert: 132 mg/dl, WBC: $12,17 \times 10^9$ Zellen/l) wird im Rahmen einer Pneumonie ins Krankenhaus aufgenommen. Die Patientin zeigt folgende Symptome: Ganzkörperschmerzen, Husten, kein Fieber. Dem radiologischen Befund zufolge liegt ein Infiltrat vor. Die Patientin erhält Ampicillin/Sulbactam (2 x 3 g/Tag i.v.) 10 Tage lang. Der CRP-Wert zeigt in Folge der Antibiotikatherapie eine Rückläufigkeit und beträgt am 11. Tag des Krankenhaus-

aufenthaltes 15 mg/dl. Auch die Leukozytenzahl ist am 11. Tag auf $5,68 \times 10^9$ Zellen/l gesunken. (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9)

Daraufhin wird von parenteraler auf perorale Therapie umgestellt. Der Patientin wird Amoxicillin/Clavulansäure (2 x 1 g/Tag p.o.) für einen Tag verabreicht. Aufgrund der Verbesserung des klinischen Allgemeinzustandes konnte die Patienten entlassen werden.

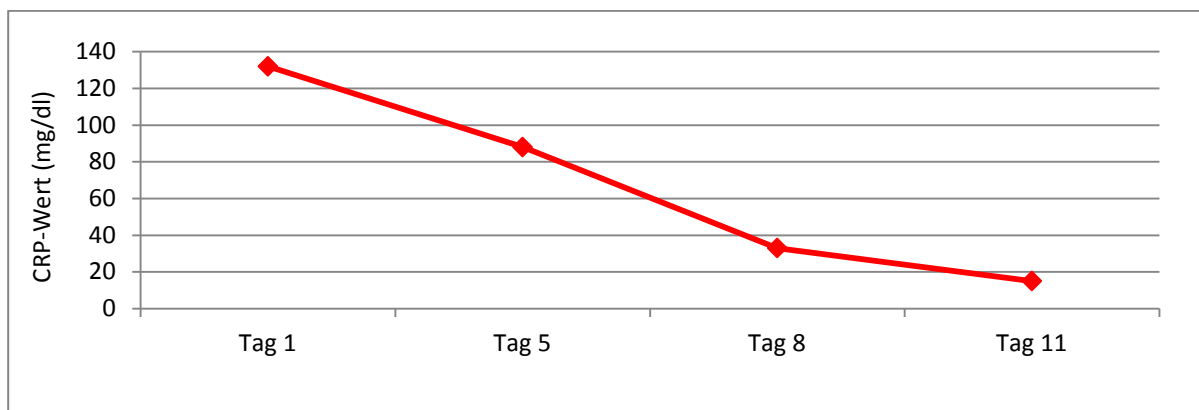


Abbildung 8: CRP-Wert-Verlauf (Fallbeispiel CAP)

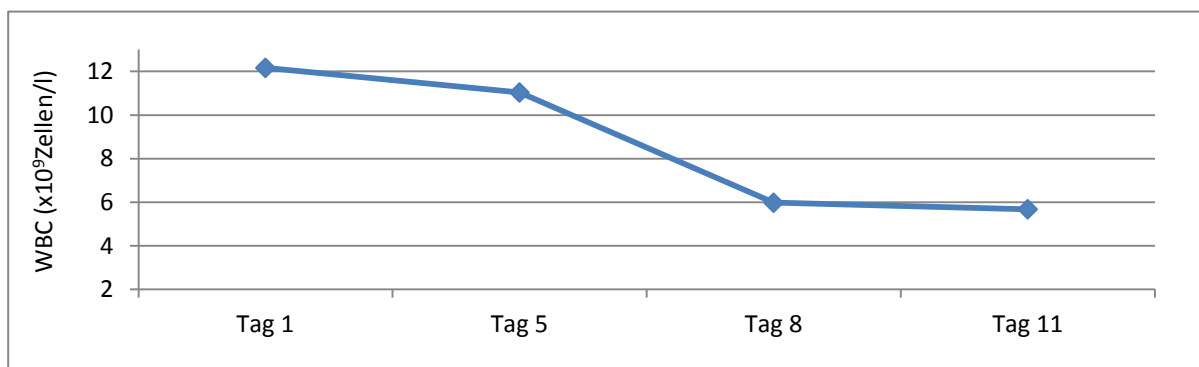


Abbildung 9: WBC-Verlauf (Fallbeispiel CAP)

5.6.4 Therapieergebnis bei CAP

Die nachstehende Grafik veranschaulicht die Ergebnisse der Antibiotikatherapie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Von den 89 in dieser Untersuchung berücksichtigten Patienten wurden 70 (78,7%) erfolgreich antibiotisch behandelt und konnten in gutem bzw. gebessertem klinischen Allgemeinzustand aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bei 15 Patienten war ein letaler Ausgang zu beobachten. Dies bedeutet

eine Letalitätsrate von 16,9%. Das mittlere Alter der Patienten beträgt 77,4 Jahre ($\pm 14,1$) (siehe Abbildung 10).

Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch in der Literatur finden. So zeigt eine britische Studie über die Ätiologie der ambulant erworbenen Pneumonie bei hospitalisierten Patienten von Lim et al. (2001) eine 30-Tage-Mortalität von 14,9% (n=267; mittleres Alter: 65,4 Jahre; $\pm 19,6$ Jahre).

Eine weitere Studie von Kaplan et al. (2002) zeigt eine Mortalitätsrate von 10,6% bei hospitalisierten CAP-Patienten höheren Alters (n=623 718; mittleres Alter: 77 Jahre). Weiters konnte eine Verdoppelung der Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom Alter beobachtet werden: Bei Patienten zwischen 65 und 69 Jahren lag die Mortalitätsrate bei 7,8%, bei Patienten über 90 Jahren bei 15,4%.

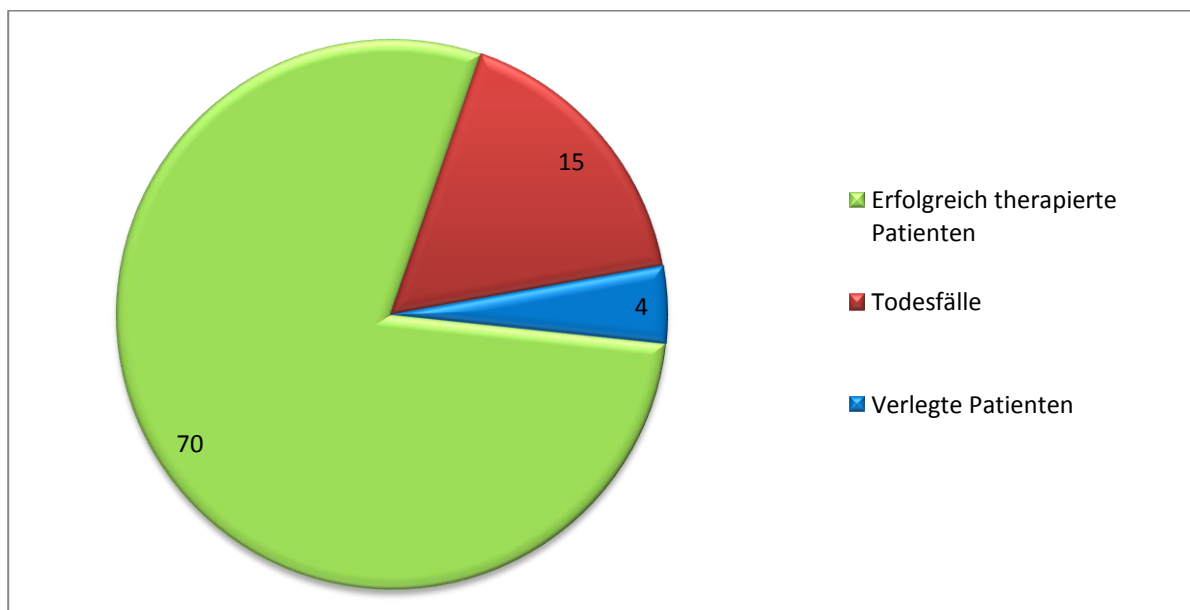


Abbildung 10: Therapieergebnis bei Patienten mit CAP

5.7 Patienten mit nosokomialer Pneumonie

5.7.1 Patientendaten

Patienten mit HAP (n=11)										
m / w	Alter	Antibiotika	Do- sierung/ Tag	Dauer (Tage)	WBC (x10 ⁹ cells/l) ⁶	CRP- Wert (mg/ dl) ⁷	Ein- geschr NF ⁸	Zus. Infek- tionen/ COPD	AB- Vor- ther.	Lungen- röntgen- befund: Infiltrat
m	71	Amp/Sulb Pip/Taz Meropenem	2 x 3 g i.v. 2 x 4,5 g i.v. 1 x 500 mg i.v.	37 T	6,87/ 5,95	204/ 113	ja	-	Levofl i.v.	ja
m	73	Amp/Sulb	3 x 3 g i.v.	10 T	11,41/ 7,86	121/ 33	nein	-	nein	ja
m	51	Ertapenem Amp/Sulb Amox/Clav	1 x 1 g i.v. 3 x 3 g i.v. 2 x 875/125 mg p.o.	21 T	14,56/ 6,1	138/ 33	nein	Gan- grän, Sepsis	Metro nid p.o., Pip/ Taz i.v.	ja
w	74	Cefuroxim Amox/Clav	3 x 1500 mg i.v. 2 x 500/125 mg p.o.	24 T	19,62/ 6,81	312/ 86	nein	-	nein	ja
m	66	Meropenem	4 x 500 mg i.v.	3 T	10,9/ 11,05	76/52	nein	-	nein	unklar
m	75	Pip/Taz	3 x 4,5 g i.v.	14 T	14,96/ 10,16	106/ 27	nein	COPD	nein	ja
w	89	Amp/Sulb	2 x 1,5 g i.v.	7 T	12,03/ 15,96	88/ 129	nein	-	nein	nein
m	64	Amp/Sulb Pip/Taz	3 x 3 g i.v. 3 x 4,5 g i.v.	20 T	12,07/ 17,67	290/ 145	nein	COPD	nein	ja
w	74	Amp/Sulb Levofl	2 x 3 g i.v. 2 x 250 mg i.v.	14 T	14,48/ 13,4	296/ 152	nein	-	nein	unklar
m	76	Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	5 T	12,17/ 5,68	61/26	nein	-	nein	nein
m	89	Amp/Sulb Pip/Taz	2 x 3 g i.v. 2 x 4,5 g i.v.	14 T	5,42/ 6,41	192/ 99	nein	-	nein	ja

Tabelle 30: Patientendaten (HAP)

⁶ White Blood Cell Count; Beginn der Therapie/Ende der Therapie

⁷ C-reaktives-Protein; Beginn der Therapie/Ende der Therapie

⁸ Eingeschränkte Nierenfunktion: GFR < 30 ml/min

5.8 Empfehlungen aus Eisenstadt (HAP)

Im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt sehen die Leitlinien bei früh im Spital erworbener Pneumonie (potentieller Erreger: *Pneumokokken*) eine Behandlung mit einem Aminopenicillin/Betalaktame-Inhibitor vor. Alternativ kann ein Cephalosporin der 3. Generation verabreicht werden.

Wird die Pneumonie spät im Krankenhaus erworben (potentieller Erreger: *Enterobakterien*), sollen die Patienten mit einem Cephalosporin der 4. Generation therapiert werden.

Handelt es sich um eine nosokomiale Pneumonie auf einer Intensivstation (potentieller Erreger: *Enterobakterien*), schlagen die Guidelines vor, ein Cephalosporin der 3. Generation mit einem Chinolon der 2. Generation zu kombinieren.

Bei abszedierender Pneumonie (potentieller Erreger: *S. aureus*) soll ein Aminopenicillin/Betalaktamase-Inhibitor bzw. ein Cephalosporin der 4. Generation in Kombination mit Fosfomycin verabreicht werden.

Die Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie soll laut Hausempfehlung auf parenteralem Weg erfolgen (Vorschlag AB - Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie, Krankenhaus Eisenstadt, 2013).

Folgende Tabelle stellt die Empfehlungen für die kalkulierte Antibiotikatherapie von nosokomialen Pneumonien in Eisenstadt dar:

Indikation	Besondere Umstände	Erreger	1. Wahl	Alternative	Kombi- nation	Dauer
Pneumonie	früh im Spital erworben	<i>Pneumo- kokken</i>	Amino- penicilline/ BLI	Chinolone 3		mind. 14 d
Pneumonie	spät im Spital erworben	<i>Entero- bakterien</i>	Cephalo- sporine 4	Meropenem		mind. 14 d
Pneumonie	Intensiv- station	<i>Entero- bakterien</i>	Cephalo- sporine 3		Chinolone 2	mind. 14 d
Pneumonie	absze- dierend	<i>S. aureus</i>	Amino- penicillin/ BLI	Cephalo- sporine 4	Fosfomycin	mind. 42 d
Pneumonie	nach Aspiration	<i>An- aerobier</i>	Ertapenem, Cephalo- sporine 4	Piperacillin/ Tazobactam	Clinda- mycin	mind. 14 d

Tabelle 31: Therapieempfehlungen aus Eisenstadt für die nosokomiale Pneumonie (in Anlehnung an Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie, 2013)

BLI = Beta-Laktamase-Inhibitor

5.9 Darstellung der einzelnen Therapieschemata (HAP)

Es wurden 11 Therapieschemata von Patienten mit HAP untersucht (siehe Tabelle 32).

Therapie- schema	Anzahl Patienten	COPD	Tag d. Diagnose	Initiale Antibiotikatherapie	Weiterführende Therapie
Nr.1	1	-	Tag 3	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin/ Tazobactam (i.v.)
Nr.2	1	ja	Tag 19	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin/ Tazobactam (i.v.)
Nr.3	1	-	Tag 2	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)
Nr.4	1	-	von KH Wr. Neustadt über- nommen	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)
Nr.5	1	-	Tag 4	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Levofloxacin (i.v.)
Nr.6	1	-	Tag 4	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)	Piperacillin/ Tazobactam (i.v.), Meropenem (i.v.)
Nr.7*	1	ja	Tag 10	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)	Piperacillin/ Tazobactam (i.v.)
Nr.8	1	-	Tag 11	Ertapenem (i.v.)	Ampicillin/Sulbactam (i.v.), Amoxicillin/ Clavulansäure (p.o.)
Nr.9*	1	-	von Orthopädie über- nommen	Cefuroxim (i.v.)	Amoxicillin/ Clavulansäure (p.o.)
Nr.10	1	-	Tag 10	Meropenem (i.v.)	Meropenem (i.v.)
Nr.11	1	-	Tag 4	Ceftriaxon (i.v.)	Ceftriaxon (i.v.)

Tabelle 32: Therapieschemata bei Patienten mit HAP

*Aspirationspneumonie

5.10 Guidelinekonformität der Therapieschemata (HAP)

5.10.1 Auswahl der Antibiotika

Bei der Auswahl der Antibiotika wird die initiale Antibiotikatherapie betrachtet und mit den Empfehlungen der Guidelines verglichen. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung der Pneumonie fließt in die Betrachtung mit ein, da neben diversen Faktoren (z.B. vorausgegangene Antibiotikatherapie, weitere Lungenerkrankungen (z. B. COPD), Dialyse, Herkunft aus Pflegeeinrichtungen) vor allem der Zeitpunkt der Erkrankung (früh bzw. spät im Krankenhaus erworben) in allen Guidelines eine wichtige Rolle für die Entscheidung über die Auswahl der Antibiotika, auch in Bezug auf Infektionen mit multiresistenten Erregern, spielt.

Nachstehende Tabelle zeigt die Übereinstimmung der eingesetzten Antibiotika mit den Empfehlungen der zum Vergleich herangezogenen Guidelines:

Anzahl Patienten (n=11)	Therapieschema		Guidelines			
			Eisenstadt (2013)	Deutschland (2012)	ATS/IDSA (2005)	BSAC (2008)
1	Nr.1 fr. P.	Therapiebeginn: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.)	überein- stimmend	überein- stimmend	überein- stimmend	abweichend
1	Nr.2 sp. P.	Therapiebeginn: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.)	abweichend	abweichend	abweichend	keine Empf. ¹
1	Nr.3 fr. P.	Gesamte Therapie: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.)	überein- stimmend	überein- stimmend	überein- stimmend	abweichend
1	Nr.4*					
1	Nr. 5 fr. P.	Gesamte Therapie: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.), anschließend Levofloxacin (i.v.)	überein- stimmend	überein- stimmend	überein- stimmend	abweichend
1	Nr.6 fr. P.	Therapiebeginn: Ampicillin/ Sulbactam (i.v.)	überein- stimmend	überein- stimmend	überein- stimmend	abweichend

Anzahl Patienten (n=11)	Therapieschema		Guidelines			
			Eisenstadt (2013)	Deutschland (2012)	ATS/IDSA (2005)	BSAC (2008)
1	Nr.7 sp. P.	Gesamte Therapie: Piperacillin/ Tazobactam (i.v.)	abweichend	abweichend	abweichend	keine Empf. ¹
1	Nr.8 sp. P.	Therapiebeginn: Ertapenem (i.v.)	abweichend	abweichend	abweichend	abweichend
1	Nr.9*	Therapiebeginn: Cefuroxim (i.v.)	abweichend	abweichend	abweichend	übereinstimmend
1	Nr.10 sp. P.	Gesamte Therapie: Meropenem (i.v.)	übereinstimmend	abweichend	abweichend	keine Empf. ¹
1	Nr.11 fr. P.	Gesamte Therapie: Ceftriaxon (i.v.)	abweichend	übereinstimmend	übereinstimmend	übereinstimmend

Tabelle 33: Konformität der eingesetzten Antibiotika mit den Empfehlungen der Guidelines bei HAP

¹Die Guidelines der BSAC (2008) beinhalten keine genaue Empfehlung für die Wahl der Antibiotika bei einer spät im Krankenhaus erworbenen Pneumonie

* Patient von anderem Krankenhaus bzw. anderer Station übernommen

fr. P. = früh im Spital erworbene Pneumonie

sp. P. = spät im Spital erworbene Pneumonie

Der Vergleich der verabreichten Antibiotika zu Beginn der Therapie mit den Hausempfehlungen in Eisenstadt (2013) zeigte, dass insgesamt 6 (54,5%) von 11 Patienten mit HAP nach diesen Empfehlungen behandelt wurden. Bei 5 Patienten wurde die Pneumonie früh im Spital diagnostiziert. Sie wurden mit Ampicillin/Sulbactam (i.v.) behandelt. Die Guidelines aus Eisenstadt (2013) empfehlen die Gabe von Aminopenicillin/Beta-Laktamase-Inhibitor für die Therapie einer früh im Spital erworbenen Pneumonie. Ein Patient erkrankte spät im Spital an einer Pneumonie. Dieser wurde mit Meropenem (i.v.) behandelt. Spät im Krankenhaus erworbene Pneumonien sollten laut

den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) mit einem Cephalosporin der 4. Generation (i.v.) oder Meropenem (i.v.) therapiert werden

Hingegen war bei 5 Patienten (45,5%) ein Abweichen der eingesetzten Antibiotika von den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) zu erkennen. 2 Patienten erkrankten an einer früh im Spital erworbenen Pneumonie. Ein Patient erhielt Ceftriaxon (i.v.), ein Patient Cefuroxim (i.v.). Die Hausempfehlung aus Eisenstadt (2013) beinhaltet Ceftriaxon (in Kombination mit einem Chinolon 2. Generation) nur für die Therapie der HAP auf der Intensivstation. Cefuroxim (i.v.) ist nicht in den Hausempfehlungen (2013) enthalten. 3 Patienten erkrankten spät im Spital an einer Pneumonie. Ein Patient erhielt Ampicillin/Sulbactam (i.v.), ein Patient Piperacillin/Tazobactam (i.v.) und ein Patient Ertapenem (i.v.). Die Gabe von Ertapenem (i.v.) bzw. Piperacillin/Tazobactam (i.v.) wird von den Hausempfehlungen in Eisenstadt (2013) nur zur Therapie einer Aspirationspneumonie (in Kombination mit Clindamycin) vorgeschlagen.

Betrachtet man die deutschen Guidelines (2012) und die Guidelines der ATS/IDSA (2005) als Vergleichsgrundlage, wurden die Antibiotika bei 6 Patienten (54,5%) der Untersuchung nach diesen Empfehlungen ausgewählt. Alle 6 Patienten erkrankten früh im Krankenhaus an einer Pneumonie. Davon wurde 5 Patienten Ampicillin/Sulbactam (i.v.) und einem Patienten Ceftriaxon (i.v.) appliziert. Ampicillin/Sulbactam (i.v.) und Ceftriaxon (i.v.) sind in den deutschen Guidelines (2012) zur Therapie der HAP enthalten.

Bei 5 (45,5%) der 11 Patienten mit HAP wurden die Empfehlungen der deutschen und amerikanischen Leitlinien nicht übernommen. Von ihnen erkrankten 4 Patienten spät im Krankenhaus an einer Pneumonie. Ein Patient erhielt Ampicillin/Sulbactam (i.v.), ein Patient Piperacillin/Tazobactam (i.v.), ein Patient Meropenem (i.v.) und ein Patient Ertapenem (i.v.) Bei spät im Spital erworbenen Pneumonien bzw. bei erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger empfehlen die deutschen und amerikanischen Guidelines eine Kombinationstherapie (gegen Pseudomonas wirksames Betalaktam-Antibiotikum (i.v.) plus Fluorchinolon (i.v.) oder Aminoglykosid (i.v.)). Einer der 5 Patienten wurde von der Orthopädischen Station übernommen und erhielt Cefuroxim (i.v.), welches weder in den deutschen noch in den amerikanischen Empfehlungen enthalten ist.

Vergleicht man die Antibiotikaauswahl mit den Guidelines der BSAC (2008) zeigt sich, dass 2 (18,2%) von 11 Patienten mit HAP entsprechend diesen Empfehlungen therapiert wurden. Ein Patient erkrankte früh im Krankenhaus an einer Pneumonie und erhielt Ceftriaxon (i.v.). Der andere Patient wurde von der Orthopädischen Station übernommen und bekam Cefuroxim (i.v.). Die BSAC (2008) schlägt vor, früh im Spital erworbene Pneumonien mit Amoxicillin/Clavulansäure (i.v.) oder Cefuroxim (i.v.) bzw. mit einem

Cephalosporin der 3. Generation oder Fluorchinolon oder Piperacillin/Tazobactam zu behandeln. Es ist jedoch anzumerken, dass die Guidelines der BSAC (2008) keine genauen Empfehlungen für die Wahl der Antibiotika bei spät im Spital erworbenen Pneumonien beinhalten.

5.10.2 Dosierung, Dosierungsintervall und Applikationsart der Antibiotika

5.10.2.1 Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitor

n=7	Ampicillin/Sulbactam (i.v.)			
	3 x 3 g i.v.	2 x 3 g i.v.	1 x 3 g i.v.	2 x 1,5 g i.v.
Anzahl der Patienten	2	3	1	1
n=2	Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.)			
	2 x 1 g p.o.		2 x 625 mg p.o.	
Anzahl der Patienten	1		1	
n=4	Piperacillin/Tazobactam (i.v.)			
	3 x 4,5 g i.v.		2 x 4,5 g i.v.	
Anzahl der Patienten	2		2	

Tabelle 34: Dosierung pro Tag von Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitoren bei Patienten mit HAP

Dosierung von Ampicillin/Sulbactam (i.v.):

Die Angaben für Ampicillin/Sulbactam in der Austria Codex Fachinformation differenzieren nicht zwischen HAP und CAP. Für die Behandlung einer bakteriellen Pneumonie sieht die Austria Codex Fachinformation eine Dosierung von 1,5-12 g, je nach Schweregrad der Infektion, vor. Das Dosierungsintervall soll 6-8 Stunden betragen. Bei einem leichten Verlauf der Erkrankung wählt man ein Dosierungsintervall von 12 Stunden.

Die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) sehen eine Dosierung von 3 x 1,5-3 g/Tag vor.

Die deutschen Fachgesellschaften (2012) empfehlen eine Dosis von 3 x 3 g/Tag. Den amerikanischen (2005) und britischen Leitlinien (2008) sind in Bezug auf Ampicillin/Sulbactam keine Dosierungsvorschläge zu entnehmen.

Bei 7 (100%) von 7 mit Ampicillin/Sulbactam behandelten Patienten erfolgte die Tagesdosierung entsprechend den Vorgaben des Austria Codex. Bei einem Patienten wurde das vorgeschlagene Dosierungsintervall des Austria Codex nicht übernommen. Der Patient erhielt 1 x 3 g/Tag.

Bei 2 Patienten (28,6%) wurde die Dosierung entsprechend den Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) gewählt. Sie erhielten 3 x 3 g/Tag.

6 Patienten erhielten Ampicillin/Sulbactam (i.v.) zu Beginn der Therapie. Davon erfolgte die Dosierung bei 2 Patienten (33,3%) entsprechend der Leitlinie aus Deutschland (2012). Sie erhielten 3 x 3 g/Tag.

Dosierung von Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.):

Die Therapie der HAP sollte laut Guidelines grundsätzlich auf parenteralem Weg erfolgen. Auf eine Umstellung auf perorale Behandlung wird in den deutschen (2012) und amerikanischen Leitlinien (2005) nicht hingewiesen. Die Guidelines der BSAC (2008) weisen darauf hin, dass eine solche Entscheidung vom klinischen Ansprechen des Patienten abhängig gemacht werden soll. Die laut der Untersuchung mit Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) therapierten Patienten wurden jedoch erst nach langer parenteraler Therapie (20-40 Tage) auf eine perorale Behandlung umgestellt.

Laut Austria Codex Fachinformation besteht keine Zulassung für Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) für die Behandlung der HAP.

Die Hausempfehlungen (2013), die Leitlinien der BSAC (2008) und jene der ATS/IDSA (2005) beinhalten Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) nicht für die Therapie der HAP. Die Empfehlungen aus Deutschland (2012) beinhalten Amoxicillin/Clavulansäure in parenteraler Form.

2 Patienten erhielten Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) im Anschluss an eine lange parenterale Therapie. Die Dosierungen wurden entsprechend den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation (2-3 x 875/125 mg/Tag) gewählt.

Dosierung von Piperacillin/Tazobactam (i.v.):

Laut Austria Codex Fachinformation beträgt die übliche Dosierung von Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g/Tag. Für die Behandlung einer schweren Pneumonie (inklusive HAP und VAP) ist dem Austria Codex eine Dosierungsangabe von 4,5 g alle 6 Stunden zu entnehmen. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) ist ein Dosierungsintervall von 12 h zu wählen.

Die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013) beinhalten Piperacillin/Tazobactam nur zur Behandlung der Aspirationspneumonie mit einem Dosierungsschema von 3 x 4,5 g/Tag. Die deutschen Guidelines (2012) beinhalten einen Dosierungsvorschlag von 3-4 x 4,5 g/Tag.

Die ATS/IDSA – Guidelines (2005) empfehlen eine Dosis von 4 x 4,5 g/Tag. Den britischen Leitlinien (2008) ist kein Dosierungsvorschlag zu entnehmen.

4 Patienten (100%) wurden mit Piperacillin/Tazobactam (i.v.) entsprechend den Vorgaben des Austria Codex behandelt. Davon wurde bei 2 Patienten die übliche Dosierung laut Austria Codex übernommen. Ihnen wurde 3 x 4,5 g/Tag verabreicht. 2 Patienten litten an einer Niereninsuffizienz, bei der das Dosierungsintervall laut Austria Codex zu verlängern ist. Ihnen wurden 2 x 4,5 g/Tag appliziert. Die Dosierungsempfehlung für eine schwere Pneumonie wurde bei keinem der 4 Patienten übernommen.

Bei einem Patienten (Aspirationspneumonie) wurde der Dosierungsvorschlag der Hausempfehlungen (2013) übernommen.

Ein Patient erhielt Piperacillin/Tazobactam (i.v.) zu Beginn der Therapie in einer Dosierung von 3 x 4,5 g/Tag, entsprechend der Empfehlung der deutschen Leitlinie (2012).

5.10.2.2 Fluorchinolone

n=1	Levofloxacin
	2 x 250 mg/Tag i.v.
Anzahl der Patienten	1

Tabelle 35: Dosierung pro Tag von Fluorchinolonen bei Patienten mit HAP

Dosierung von Levofloxacin (i.v.):

Die Austria Codex Fachinformation enthält bei Levofloxacin keine Angaben zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie. Für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie mit Levofloxacin (p.o./i.v.) ist laut Austria Codex Fachinformation eine Tagesdosierung von 1-2 x 500 mg/Tag erforderlich.

Die Leitlinie aus dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder (2013) schlägt eine Dosierung von 1 x 250-500 mg/Tag vor.

Die deutschen Guidelines (2012) sehen für die initiale Therapie mit Levofloxacin eine Dosierung von 2 x 500 mg/Tag vor. Hingegen empfehlen die ATS/IDSA (2005) eine Dosierung von 750 mg/Tag.

Laut der Untersuchung wurde ein Patient mit Levofloxacin behandelt und erhielt die Tagesdosis entsprechend den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation und den

Empfehlungen aus Eisenstadt (2013). Das empfohlene Dosierungsintervall wurde nicht übernommen, der Patient bekam 2 x 250 mg/Tag (i.v.).

5.10.2.3 Cephalosporine

	Cefuroxim	Ceftriaxon
	3 x 1500 mg/Tag i.v.	1 x 2 g/Tag i.v.
Anzahl der Patienten	1	1

Tabelle 36: Dosierung pro Tag von Cephalosporinen bei Patienten mit HAP

Dosierung von Cefuroxim (i.v.):

Bezüglich der Behandlung mit Cefuroxim beinhaltet die Austria Codex Fachinformation nur einen Dosierungsvorschlag (3 x 750 1500 mg/Tag) für die ambulant erworbene, nicht aber für die nosokomiale Pneumonie. Die Hausempfehlung, die deutschen Guidelines (2012), sowie die Guidelines der ATS/IDSA (2005) empfehlen die Gabe von Cefuroxim nicht zur Behandlung der HAP. Die Guidelines der BSAC (2008) schlagen Cefuroxim (i.v.) für die Behandlung der früh im Spital erworbenen Pneumonie vor, beinhalten jedoch keinen Dosierungsvorschlag.

Dosierung von Ceftriaxon (i.v.):

Die Austria Codex Fachinformation enthält für Ceftriaxon nur Dosierungsangaben (1 x 1-2 g (maximal 4 g)) zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, nicht speziell für die HAP.

Die Leitlinie aus Eisenstadt (2013) empfiehlt Ceftriaxon für die Behandlung von Pneumonien auf der Intensivstation in einer Dosierung von 1 x 2 g/Tag.

Der Dosierungsvorschlag von 1 x 2 g/Tag findet sich auch in der deutschen Leitlinie (2012) wieder. Die amerikanischen (2005) und britischen Guidelines (2008) geben keine genaue Dosierung an.

Ceftriaxon wurde einem Patienten entsprechend den Angaben des Austria Codex und der deutschen Leitlinie (2012) verabreicht. Der Patient erhielt 1 x 2 g/Tag (i.v.).

5.10.2.4 Carbapeneme

	Meropenem		Ertapenem
	4 x 500 mg i.v.	1 x 500 mg i.v.	1 x 1 g i.v.
Anzahl der Patienten	1	1	1

Tabelle 37: Dosierung pro Tag von Carbapenemen bei Patienten mit HAP

Dosierung von Meropenem (i.v.):

Die Dosierung für Meropenem (i.v.) laut Austria Codex Fachinformation beträgt bei nosokomialer Pneumonie 3 x 500 mg - 1 g/Tag. In bestimmten Fällen können auch 3 x 2 g/Tag verabreicht werden. Bei einer Kreatinin-Clearance von <10 ml/min ist eine Dosierung von 1 x 500 mg – 2 g/Tag vorgesehen.

Die Leitlinie aus Eisenstadt (2013) empfiehlt eine Dosis von 3 x 1-2 g/Tag (i.v.).

Die deutschen (2012) und amerikanischen Guidelines (2005) beinhalten eine Dosis von 3 x 1 g/Tag. Den Leitlinien der BSAC (2008) sind keine Dosierungsvorschläge zu entnehmen.

Beide Patienten (100%) erhielten die Tagesdosis entsprechend den Vorgaben des Austria Codex. Bei einem Patienten wurde ein höheres Dosierungsintervall gewählt. Bei einem Patienten war eine Dosisanpassung aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion (GFR<10 ml/min) notwendig.

Die empfohlene Dosierung der Leitlinie aus Eisenstadt (2013) und die der deutschen (2012) und amerikanischen (2005) Guidelines wurde nicht übernommen.

Dosierung von Ertapenem (i.v.):

Ertapenem ist laut Austria Codex nur für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie zugelassen. Dafür sieht die Austria Codex Fachinformation eine Dosierung von 1 x 1 g/Tag (i.v.) vor.

Inhaltlich gleich sind diesbezüglich die Empfehlungen aus Eisenstadt (2013), die Ertapenem für die Behandlung der Aspirationspneumonie vorschlagen und die Leitlinie aus Deutschland (2012). Die Guidelines der ATS/IDSA (2005) und der BSAC (2008) beinhalten keine bevorzugte Dosierung für Ertapenem.

Laut Untersuchung entspricht die Dosierung von Ertapenem bei einem Patienten den Vorgaben des Austria-Codex bzw. der deutschen Leitlinie.

5.10.3 Dauer der antimikrobiellen Therapie

Dauer der antimikrobiellen Therapie						
	< 5 Tage	5-7 Tage	10 Tage	14 Tage	20-30 Tage	> 30 Tage
Anzahl der Patienten	1	2	1	3	3	1

Tabelle 38: Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit HAP (n=11)

Die Guidelines aus dem Krankenhaus Eisenstadt (2013) empfehlen bei nosokomialer Pneumonie eine Therapiedauer von mindestens 14 Tagen. Die Ausnahme bildet die abszedierende Pneumonie, die mindestens 42 Tage zu behandeln ist.

Aufgrund der Tatsache, dass sich die Leitlinie aus Deutschland (2012), die Empfehlungen der ATS/IDSA (2005) und der BSAC (2008) hauptsächlich auf Daten der VAP stützen, werden zum Vergleich nur die Leitlinien aus Eisenstadt (2013) herangezogen.

Der Untersuchung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder zufolge lag die Therapiedauer bei einem (9,1%) von 11 Patienten unter 5 Tagen. 2 Patienten (18,2%) wurden 5-7 Tage lang behandelt. Ein Patient (9,1%) wurde 10 Tage lang therapiert. Bei 3 Patienten (27,3%) dauerte die Antibiotikatherapie genau 14 Tage lang. Weitere 3 Patienten (27,3%) wurden zwischen 20 und 30 Tage lang therapiert. 1 Patient (9,1%) wurde länger als 30 Tage therapiert (siehe Tabelle 38).

Bei 7 (63,6%) von 11 Patienten erfolgte die Dauer der Antibiotikatherapie entsprechend der Guideline aus Eisenstadt (2013). Bei 4 Patienten war eine kürzere Therapiedauer zu beobachten.

5.11 Therapieverlauf bei HAP

Das Ansprechen der HAP-Patienten auf die Antibiotikatherapie wird in folgenden Kapiteln anhand der Veränderung der CRP-Werte und der Leukozytenzahlen veranschaulicht.

5.11.1 Verteilung und Verlauf der CRP-Werte bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Zu Beginn der Antibiotikatherapie lag der CRP-Wert bei allen 11 Patienten mit HAP oberhalb des Referenzbereichs⁹ (0-5 mg/dl). Bei 3 Patienten lag der CRP-Wert unter 100 mg/dl. Weitere 4 Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt einen CRP-Wert von 100-200 mg/dl. Bei weiteren 3 Patienten lag der Wert im Bereich 200-300 mg/dl und ein Patient zeigte einen CRP-Wert von >300 mg/dl.

Am Ende der Antibiotikatherapie konnte bei 10 (90,9%) von 11 HAP-Patienten eine Rückläufigkeit des CRP-Wertes verzeichnet werden. Bei einem Patienten (9,1%) (Patient Nr. 7) war ein Anstieg des CRP-Wertes im Vergleich zum Beginn der Therapie zu beobachten. Dieser Patient verstarb während der Behandlung.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 11 dargestellt.

⁹ Referenzwerte stammen aus der Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

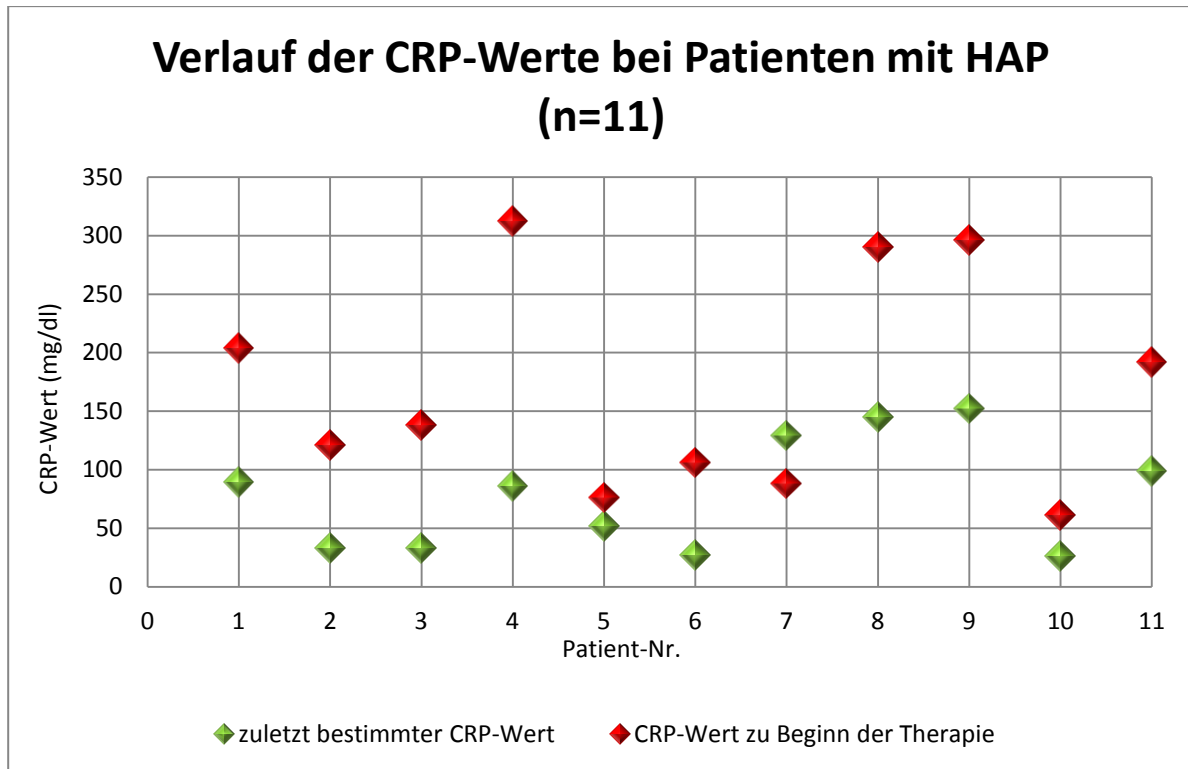


Abbildung 11: CRP-Wert-Verlauf bei Patienten mit HAP

5.11.2 Verteilung und Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Bei 9 der 11 erfassten Patienten mit nosokomialer Pneumonie lag die Leukozytenzahl zu Beginn der Antibiotikatherapie oberhalb des Referenzbereiches¹⁰ ($4,3-10,0 \times 10^9$ Zellen/l). Der Leukozytenwert lag bei allen 9 Patienten im Bereich: $10,1-20,0 \times 10^9$ Zellen/l. Bei den restlichen 2 Patienten lag die Leukozytenzahl von Beginn an im Normalbereich.

Am Ende der Therapie konnte bei 6 (66,7%) der 9 Patienten ein Rückgang der Leukozytenzahlen beobachtet werden. 3 Patienten (33,3%) zeigten einen Anstieg der Leukozytenzahlen im Vergleich zum Beginn der Therapie. Davon zeigte ein Patient (Patient Nr. 7; siehe auch CRP-Wert-Verlauf) einen zusätzlichen Anstieg des CRP-Werts und verstarb während der Therapie.

Diese Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt:

¹⁰ Referenzwerte stammen aus der Laborsoftware im Krankenhaus Eisenstadt

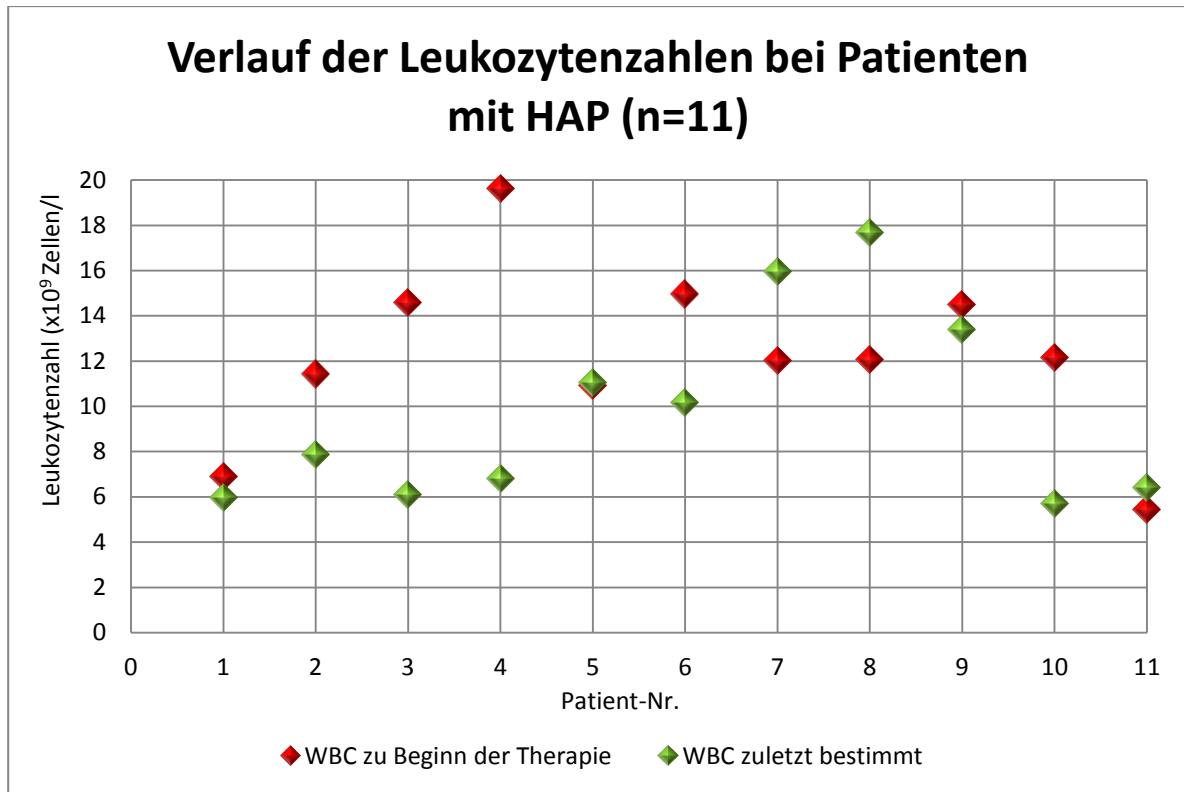


Abbildung 12: Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit HAP

5.11.3 Fallbeispiel (HAP)

Folgendes Fallbeispiel soll den Therapieverlauf bei einem Patienten mit nosokomialer Pneumonie veranschaulichen:

Ein Patient (58 Jahre, Diabetes mellitus Typ II) wird aufgrund eines septischen Zustandsbildes durch ein infiziertes Gangrän ins Krankenhaus eingeliefert. Der CRP-Wert beträgt bei Krankenhausaufnahme 373 mg/dl, die Leukozytenzahl: $47,3 \times 10^9$ Zellen/l. Der Patient erhält 11 Tage lang Metronidazol 1 x 500 mg/Tag (i.v.) und Piperacillin/Tazobactam 2 x 4,5 g/Tag (i.v.). Der CRP-Wert beträgt nach dieser Antibiotikatherapie 50 mg/dl, die Leukozytenzahl $12,32 \times 10^9$ Zellen/l. Am 12. Tag des Krankenhausaufenthaltes zeigt der Patient einen Anstieg der Körpertemperatur ($38,6^\circ\text{C}$), eine Erhöhung des CRP-Werts (138 mg/dl) und der Leukozytenzahl ($14,56 \times 10^9$ Zellen/l). Der Patient erhält daraufhin Ertapenem 1 x 1 g/Tag (i.v.) für 7 Tage. Der CRP-Wert zeigt eine Rückläufigkeit (Tag 17: 25 mg/dl). Am Tag 30 steigt der CRP-Wert aber wieder an (108 mg/dl), sodass dem Patienten Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g/Tag (i.v.) für 13 Tage verabreicht wird. Nach der Therapie mit Ampicillin/Sulbactam (i.v.) beträgt der CRP-Wert 33 mg/dl, die

Leukozytenzahl $6,1 \times 10^9$ Zellen/l. Anschließend wird auf perorale Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure 2 x 1 g/Tag (p.o.) für 3 Tage umgestellt (Tag 44). Der Patient wird am Tag 47 entlassen, mit einer Empfehlung die ambulante Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (p.o.) noch für eine Woche weiterzuführen. Es ist nicht auszuschließen, dass die Erhöhung des CRP-Wertes am Tag 30 auf ein Aufflammen der Weichteilinfektion zurückzuführen ist.

Die folgenden Grafiken stellen den Verlauf des CRP-Wertes und der Leukozytenzahl während des Krankenhausaufenthaltes dar:

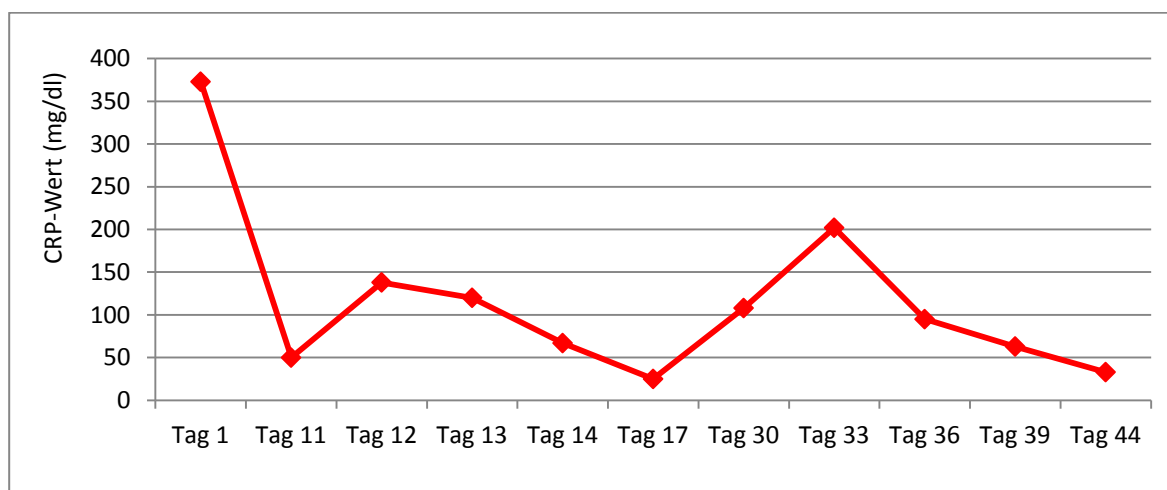


Abbildung 13: CRP-Wert-Verlauf (Fallbeispiel HAP)

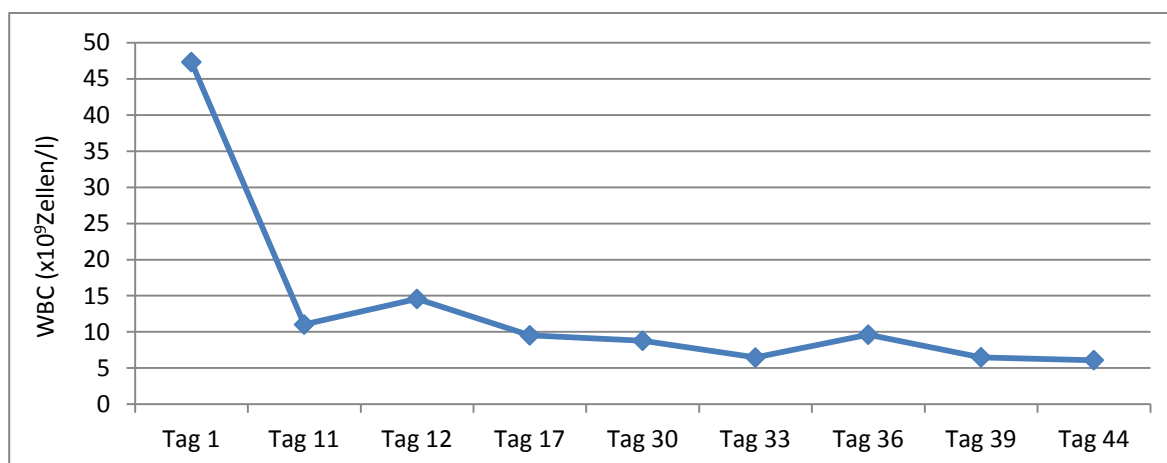


Abbildung 14: WBC-Verlauf (Fallbeispiel HAP)

5.11.4 Therapieergebnis bei HAP

8 (72,7%) der 11 untersuchten Patienten mit HAP (mittleres Alter: 72,9 Jahre; $\pm 10,7$ Jahre) wurden erfolgreich antibiotisch therapiert. Ein Patient wurde in eine andere medizinische Einrichtung transferiert. 2 Patienten verstarben während der Behandlung (Letalitätsrate: 18,2%) (siehe Abbildung 15).

In einer Fall-Kontroll-Studie über die Risikofaktoren für die nosokomiale Pneumonie außerhalb der Intensivstation von Sopena et al. (2013) betrug die Letalitätsrate bei HAP 27,2% (n=119; mittleres Alter: 70 Jahre, $\pm 14,46$).

Ein Großteil der Studienergebnisse über die Letalität der nosokomialen Pneumonie bezieht sich jedoch auf Pneumonien auf Intensivstationen und Pneumonien bei beatmeten Patienten (VAP). Die Letalitätsrate der VAP ist demnach meist höher und liegt bei bis zu 76% (Chastre & Fagon, 2002).

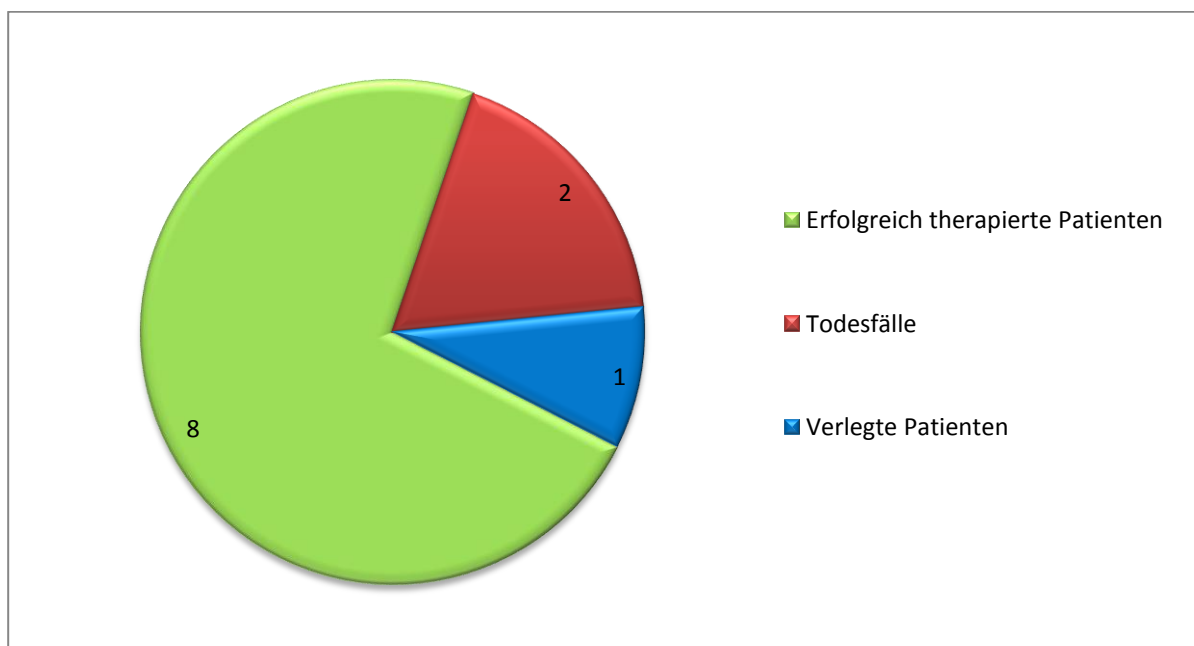


Abbildung 15: Therapieergebnis bei Patienten mit HAP

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Pneumonie, die eine Entzündung des Lungenparenchyms darstellt, wird neben Erregern, wie Viren, Pilzen, Helminthen oder Protozoen, vor allem durch Bakterien verursacht. Einteilen lässt sich die Pneumonie in zwei Formen: die ambulant erworbene Pneumonie (CAP; englisch: community-acquired pneumonia) und die nosokomiale Pneumonie (HAP; englisch: hospital-acquired pneumonia).

Ziel dieser Arbeit war es, die Antibiotikatherapien von Patienten mit Pneumonie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt zu evaluieren. Es erfolgte eine Guideline-Recherche zu den beiden Formen der Pneumonie und die Erfassung der Antibiotikatherapien von 100 Patienten der Internen Abteilung im Krankenhaus Eisenstadt von 05.02.2013 bis 02.06.2013. Neben den hauseigenen Empfehlungen des Krankenhauses wurden verschiedene Guidelines, sowohl aus dem englischsprachigen als auch aus dem deutschsprachigen Raum herangezogen (CAP: ATS/IDSA (2007), BTS (2009), S-3-Leitlinie aus Deutschland (2009); HAP: ATS/IDSA (2005), BSAC (2008), S-3-Leitlinie aus Deutschland (2012))

Die Auswahl der Antibiotika, die Dosierungen der Antibiotika und die Therapiedauer wurden mit den Empfehlungen der oben beschriebenen Guidelines verglichen.

Für die Behandlung der CAP spielt der Ort der Behandlung (ambulanter Bereich, Krankenhaus Normalstation bzw. Intensivstation) hinsichtlich potentieller Erreger eine wichtige Rolle für die Wahl der Antibiotika. Wird die CAP stationär (Normalstation) behandelt, soll laut Guidelines aus dem englischsprachigen Raum eine Kombinationstherapie (Beta-Laktam-Antibiotikum plus Makrolid) oder eine Monotherapie (Fluorchinolone, Tetracycline) gewählt werden. Die deutsche Leitlinie beinhaltet neben einer Empfehlung für eine Monotherapie (Beta-Laktam-Antibiotikum, Fluorchinolon, Carbapenem) keine generelle Empfehlung für eine Kombinationstherapie. Die Hausempfehlung aus Eisenstadt empfiehlt eine Monotherapie mit Makroliden, Aminopenicillinen (evtl. in Kombination mit Beta-Laktamase-Inhibitor) oder Tetracyclinen und sieht eine Kombinationstherapie nur bei Aspirationspneumonie oder zusätzlichem Alkoholabusus vor.

Bezüglich der Behandlungsdauer der CAP ist der Hausempfehlung aus Eisenstadt eine Therapiedauer von mind. 7 Tagen bzw. mind. 14 Tagen (bei Alkoholabusus oder nach Aspiration) zu entnehmen. Die amerikanischen Guidelines empfehlen, mind. 5 Tage, die britischen Guidelines 7-10 Tage und deutschen Guidelines 5-7 Tage bzw. 8-15 Tage lang zu behandeln.

Bei der HAP spielen vor allem Risikofaktoren für multiresistente Erreger bzw. der Zeitpunkt der Erkrankung während des Krankenhausaufenthaltes eine Rolle für die Wahl der Antibiotika. Guidelines aus dem angloamerikanischen Raum und aus Deutschland empfehlen für die Pneumonie bei Patienten ohne Risikofaktoren für MRE die Gabe von Aminopenicilline/Beta-Laktamase-Inhibitor, Cephalosporine 3. Generation, Carbapeneme oder Fluorchinolonen. Die Hausguideline aus Eisenstadt beinhaltet ein Aminopenicillin/Beta-Laktamase-Inhibitor oder ein Fluorchinolon 3. Generation für die Therapie der früh im Spital erworbenen Pneumonie. Die britischen Guidelines empfehlen in diesem Fall ein Aminopenicillin/Beta-Laktamase-Inhibitor bzw. ein Cephalosporin 2. Generation oder ein Cephalosporin 3. Generation bzw. ein Fluorchinolon. Handelt es sich hingegen um eine Pneumonie bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger, soll laut deutschen und amerikanischen Empfehlungen eine Kombinationstherapie (ein gegen *Pseudomonas* wirksames Beta-Laktam-Antibiotikum plus Fluorchinolon/Aminoglykosid) gewählt werden. Die Hausempfehlung in Eisenstadt beinhaltet eine Monotherapie (Cephalosporin 4. Gen. Meropenem) zur Therapie der spät im Krankenhaus erworbenen Pneumonie.

Die Antibiotikatherapie der HAP soll laut Hausempfehlung mind. 14 Tage dauern und ist somit deutlich länger als die von den amerikanischen, britischen und deutschen Guidelines vorgeschlagene Therapiedauer (7-8 Tage), die sich jedoch vorwiegend auf Daten der beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP; englisch: ventilator-associated pneumonia) stützt.

Im Analysezeitraum von 05.02.2013 bis 02.06.2013 wurden von insgesamt 100 Patienten, 89 Patienten mit CAP und 11 Patienten mit HAP registriert. Der Vergleich der eingesetzten Antibiotika mit den Hausempfehlungen aus Eisenstadt zeigte, dass von den 89 Patienten mit CAP die initiale Antibiotikatherapie bei insgesamt 56 Patienten (62,9%) nach den Krankensempfehlungen in Eisenstadt (2013) erfolgte. Zieht man die deutschen Guidelines (2009) zum Vergleich heran, wurden von den 89 Patienten mit CAP 82 Patienten (92,1%) entsprechend den deutschen Guidelines behandelt. Der Vergleich mit den Leitlinien der ATS/IDSA (2007) zeigte eine Übereinstimmung mit den Empfehlungen für die initiale Antibiotikatherapie bei 18 Patienten (20,2%). Ebenfalls 18 Patienten (20,2%) wurden entsprechend den Empfehlungen der BTS (2009) behandelt. Die Untersuchung ergab außerdem, dass bei 55 (61,8%) der 89 Patienten die von den Hausguidelines empfohlene Therapiedauer übernommen wurde. Bei 18 Patienten (20,2%) der Untersuchung lag die Therapiedauer im empfohlenen Intervall der deutschen Leitlinien (2009). 82 Patienten (92,1%) wurden hinsichtlich der Therapiedauer entsprechend den

Empfehlungen der ATS/IDSA (2007) therapiert. Bei 66 Patienten (74,2%) dieser Untersuchung wurde die empfohlene Therapiedauer der BTS (2009) übernommen.

Von den 11 Patienten mit HAP erhielten insgesamt 6 Patienten (54,5%) Antibiotika entsprechend den Hausempfehlungen. Zieht man die deutschen Guidelines (2012) und die Leitlinien der ATS/IDSA (2005) zum Vergleich heran, wurden 6 Patienten (54,5%) der Untersuchung mit Antibiotika nach diesen Empfehlungen behandelt. 2 (18,2%) der 11 Patienten mit HAP wurden von Beginn an mit Antibiotika nach den Empfehlungen der BSAC (2008) therapiert. Im Hinblick auf die Therapiedauer zeigte sich, dass diese bei 7 (63,6%) von 11 Patienten mit der Hausempfehlung aus Eisenstadt (2013) übereinstimmte. Die Empfehlungen der deutschen, amerikanischen und britischen Guidelines für die Therapiedauer wurden nicht zum Vergleich herangezogen.

Die gewählten Dosierungen und Dosierungsintervalle der Antibiotika stimmten im Wesentlichen mit den Vorgaben der Austria Codex Fachinformation, der Hausempfehlung und den Empfehlungen der Guidelines für die initiale Antibiotikatherapie überein.

Weiters wurde das Ansprechen der Patienten mit CAP bzw. HAP auf die Antibiotikatherapie anhand der CRP-Werte (Referenzintervall: 0-5 mg/dl) und der Leukozytenzahlen (Referenzintervall: $4,3-10,0 \times 10^9$ Zellen/l) näher betrachtet. Die Untersuchung zeigte, dass bei 75 (84,3%) der 89 Patienten mit CAP nach erfolgreicher Antibiotikatherapie eine Reduktion des CRP-Wertes zu beobachten war. Bei 10 Patienten (11,2%) zeigte sich ein Anstieg des CRP-Wertes im Vergleich zum Anfangswert. Bei 4 Patienten war nur ein CRP-Wert am Anfang der Therapie dokumentiert. Bei 35 (87,5%) von 40 Patienten mit Leukozytose war ein Rückgang der Leukozytenzahl am Ende der Antibiotikatherapie zu sehen. Bei 7 (15,2%) von 46 Patienten mit einer Leukozytenzahl im Normalbereich konnte ein Anstieg der Leukozytenzahl ($>10^{10}$ Zellen/l) im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet werden.

Bei 10 (90,9%) der 11 HAP-Patienten konnte eine Rückläufigkeit des CRP-Wertes am Ende der Antibiotikatherapie verzeichnet werden. Bei einem Patienten (9,1%) war ein Anstieg des CRP-Wertes im Vergleich zum Beginn der Therapie zu erkennen. Bei 9 der 11 erfassten Patienten mit HAP lag die Leukozytenzahl zu Beginn der Antibiotikatherapie oberhalb des Referenzbereiches. Am Ende der Therapie konnte bei 6 (66,7%) der 9 Patienten ein Rückgang der Leukozytenzahlen beobachtet werden. 3 Patienten (33,3%) zeigten einen Anstieg der Leukozytenzahlen im Vergleich zum Beginn der Therapie.

70 (78,7%) der 89 Patienten mit CAP (mittleres Alter: 77,4 Jahre) wurden erfolgreich antibiotisch behandelt und konnten in gutem bzw. gebessertem klinischen

Allgemeinzustand aus dem Krankenhaus entlassen werden. Bei 15 Patienten (16,9%) war ein letaler Ausgang zu beobachten.

Bei 8 (72,7%) der 11 erfassten Patienten mit HAP (mittleres Alter: 72,9 Jahre) war die Antibiotikatherapie erfolgreich. Ein Patient wurde in eine andere medizinische Einrichtung transferiert. 2 Patienten (18,2%) verstarben während der Behandlung.

6.1 Abstract

Pneumonia, an inflammation of the lungs, is primarily caused by bacteria and less commonly by viruses, fungi, helminths or protozoans. The disease can be classified into two subtypes: the community-acquired pneumonia (CAP) and the hospital-acquired pneumonia (HAP).

The aim of this study was to evaluate the antimicrobial therapy in patients hospitalized with pneumonia at the hospital of Barmherzigen Brüder in Eisenstadt from the 5th of February to the 2nd of June, 2013. A guideline-research for the treatment of the two types of pneumonia was done and data on the antimicrobial treatments of 100 patients of the Internal Department at the hospital in Eisenstadt were collected. Beside the internal guidelines at the hospital, different guidelines both from english-speaking and german-speaking areas were used (CAP: ATS/IDSA (2007), BTS (2009), S-3-Guideline from Germany (2009); HAP: ATS/IDSA (2005), BSAC (2008), S-3-Guideline from Germany (2012)).

The selection of antibiotics, dosage of antibiotics and duration of therapy were compared with recommendations of the guidelines mentioned above.

For treating CAP the place of treatment (outpatient, hospital non-ICU, hospital ICU) plays a prominent role for the choice of antibiotics regarding potential pathogens. In case of hospital treatment (non-ICU) of CAP a combination therapy (betalactam plus macrolide) or a monotherapy (fluoroquinolone, tetracycline antibiotics) is recommended by guidelines from english-speaking areas. The German guidelines recommend a monotherapy (betalactams, fluoroquinolones, carbapenems) and do not generally recommend a combination therapy. The internal guidelines at the hospital in Eisenstadt suggest a monotherapy with macrolides, aminopenicillins (optionally in combination with betalactamase-inhibitors) or tetracycline antibiotics.

Concerning the duration of therapy, the internal guidelines at the hospital recommend to treat patients with CAP for at least 7 days and for at least 14 days in case of alcohol abuse or after aspiration. According to American guidelines, patients should be treated for at least

5 days, according to British guidelines for 7 to 10 days and according to German guidelines for 5 to 7 days, as the case may be for 8 to 15 days.

Regarding HAP the selection of antibiotics is mainly based on the presence of risk factors for multidrug resistant pathogens and the point of time, when pneumonia is acquired during stay in hospital. American and German guidelines recommend the use of betalactams/beta-lactamase-inhibitors, 3rd generation cephalosporines, carbapenems or fluorochinolones for patients without risk factors for MDR pathogens. The internal guidelines at the hospital include a betalactam/beta-lactamase-inhibitor or a 3rd generation fluorochinolone for the therapy of early-onset pneumonia. In this case the british guidelines recommend the use of a betalactam/beta-lactamase-inhibitor or 2nd generation cephalosporine, or a 3rd generation cephalosporine or a fluorochinolone. In case of pneumonia in patients with risk factors for MDR pathogens German and American guidelines recommend a combination therapy (an antipseudomonal betalactam plus fluorochinolone/aminoglycoside). The internal guidelines at the hospital include a monotherapy (4th generation cephalosporine, Meropenem) for the treatment of late-onset pneumonia.

The duration of therapy of HAP should be at least 14 days according to the internal guidelines and is obviously longer than the recommended duration of therapy (7 to 8 days) according to American, British and German guidelines. But these recommendations are primarily based on data acquired from ventilator-associated pneumonia (VAP).

In the analysis period from the 5th of February to the 2nd of June, 2013, 100 patients in all were registered; 89 patients with CAP and 11 patients with HAP. The comparison of antibiotic selection with the internal guidelines at the hospital showed that for 56 (62,9%) patients out of 89 patients with CAP antibiotics were selected according to the internal guidelines (2013). Comparing antibiotic selection with the recommendations of the German guidelines (2009), it became apparent that for 82 patients (92,1%) out of 89 patients antibiotics were selected according to these guidelines. The comparison with the ATS/IDSA (2007) – guidelines showed that the selection of antibiotics for 18 patients (20,2%) was in agreement with these recommendations. Likewise 18 patients (20,2%) were treated according to the guidelines proposed by the BTS (2009). As a further result of analysis, in 55 patients (61,8%) out of 89 patients the duration of antibiotic therapy was accordant to the internal guidelines at the hospital. The duration of therapy in 18 patients (20,2%) with CAP was accordant to the German guidelines (2009). 82 patients (92,1%) were treated as long as it is recommended by the ATS/IDSA (2007). In 66 patients (74,2%)

of the study the recommendation from the BTS (2009) was accepted concerning duration of therapy.

Out of 11 patients with HAP, antibiotics were selected for 6 patients (54,5%) according to the internal guidelines at the hospital in Eisenstadt (2013). The comparison of antibiotic selection with the guidelines proposed by the ATS/IDSA (2005) and the German guidelines revealed an accordance with these guidelines in 6 patients (54,5%). Antibiotics were selected according to the guidelines proposed by the BSAC (2008) for 2 patients (18,2%) out of 11 patients with HAP. Regarding duration of therapy, it became apparent that 7 patients (63,6%) out of 11 patients were treated according to the internal guidelines (2013). Duration of therapy was not compared with German, American and British recommendations.

The comparison of antibiotic dosage and dosing intervals with the Austria Codex 2013, the internal guidelines at the hospital and the underlying guidelines for initial antibiotic therapy showed that dosing basically occurred in accordance with the Austria Codex and the recommendations of the guidelines.

In addition response to antimicrobial treatment of patients with CAP or HAP was examined on the basis of CRP (reference range: 0-5 mg/dl) and WBC (reference range: $4,3-10,0 \times 10^9$ cells/l). As a result of analysis CRP levels in 75 patients (84,3%) out of 89 patients with CAP were lower after antimicrobial treatment. 10 patients (11,2%) had elevated CRP levels after treatment in comparison with initial value. In 4 patients CRP levels were documented only at the beginning of therapy. In 35 patients (87,5%) out of 40 patients with leukocytosis, the white blood cell count could be lowered by antimicrobial treatment. Out of 46 patients with a normal concentration of WBC, 7 patients (15,2%) had a higher white blood cell count ($>10^{10}$ cells/l) after treatment.

In 10 patients (90,9%) out of 11 patients with HAP the CRP was lower after being treated with antibiotics. One patient's (9,1%) CRP level rose. 9 patients out of 11 patients with HAP had leukocytosis at the beginning of therapy. After treatment 6 patients (66,7%) out of 9 patients had a lower white blood cell count. 3 patients (33,3%) had a higher white blood cell count compared with the white blood cell count at the start of treatment.

70 patients (78,7%) out of 89 patients with CAP (mean age: 77,4 years) were successfully treated with antibiotics and could be discharged from hospital in good general health. 15 patients (16,9%) died during medical treatment.

8 patients (72,7%) out of 11 patients with HAP (mean age: 72,9 years) were treated successfully with antibiotics. One patient was transferred to another medical facility. 2 patients (18,2%) died during medical treatment.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Andersson, D. I. & Hughes, D. (2010): Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews Microbiology*, Vol. 8, S. 260-271

Arancibia, F.; Bauer, T. T., Ewig, S.; Mensa, J.; Gonzalez, J.; Niedermann, M. S.; Torres, A. (2002): Community-Acquired Pneumonia Due to Gram-Negative Bacteria and *Pseudomonas Aeruginosa*. Incidence, Risk, Prognosis, *Archives of Internal Medicine*, Vol. 162, American Medical Association, S.1849-1858

Arancibia, F.; Ewig, S.; Martinez, J.A.; Ruiz, M.; Bauer, T.; Marcos, M. A.; Mensa, J.; Torres, A. (2000): Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 162, S. 154–160

AURES 2012 Resistenzbericht Österreich (2013): Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich, 1. Auflage, November 2013, Bundesministerium für Gesundheit

Austria Codex Fachinformation (2013)

Brodt, H. R. (2013): Antibiotikatherapie. Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung, 12. Auflage, Schattauer GmbH, Stuttgart, S. 48-50 u. S. 122-123

Burgmann, H. (2012): ABS: Vermeiden, Vorsorgen, Bewältigen von Ausbrüchen, Spitalsinfektionen: Antibiotic Stewardship (ABS) und Ausbruchsmanagement, Vortrag ABS'symposium 12, Wien am 27.01.2012

Chastre, J. & Fagon, J. Y. (2002): Ventilator-associated Pneumonia, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 165, S. 867-903

Dalhoff, K.; M. Abele-Horn, Andreas, S.; Bauer, T.; von Baum, H.; Deja, M.; Ewig, S.; Gastmeier, P.; Gatermann, S.; Gerlach, H.; Grabein, B.; Höffken, G.; Kern, W. V.; Kramme; Lange, E. C.; Lorenz, J.; Mayer, K.; Nachtigall, I.; Pletz, M.; Rohde, G.; Rosseau, S.; Schaaf, B.; Schaumann, R.; Schreiter, D.; Schütte, H.; Seifert, H.; Sitter, H.; Spies, C.; Welte, T. (2012): Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Pneumologie 2012, Vol. 66, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 2012, S. 707-765

Dennesen, P. J.; van der Ven, A. J.; Kessels, A. G.; Ramsay, G.; Bonten, M. J. (2001): Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 163, No. 6, S. 1371-1375

European Centre for Disease Prevention and Control (2013). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2010, Stockholm: ECDC; 2013.

Ewig, S.; Ruiz, M.; Mensa, J.; Marcos, M. A.; Martinez, J. A.; Arancibia, F.; Niederman, M. S.; Torres, A. (1998): Severe Community-acquired Pneumonia, Assessment of Severity Criteria, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 158, S. 1102-1108

Ewig, S.; De Roux, A.; Bauer, T.; Garcí'a, E.; Mensa, J.; Niederman, M.; Torres, A. (2004): Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia, Thorax, Vol. 59, S. 421-427

Fine, M. J.; Auble, T. E.; Yealy, D. M.; Hanusa, B. H.; Weissfeld, L. A.; Singer, D. E.; Coley, C. M.; Marrie, T. J.; Kapoor, W. N. (1997): A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 336, No. 4, S. 243-250

Flückiger, U.; Battegay, M. & Laifer, G. (2007): Diagnostik bei ambulant erworbener Pneumonie, *Der Internist*, Vol. 48, Springer Medizin Verlag, S. 468-475

Höffken, G.; Lorenz, J.; Kern, W.; Welte, T.; Bauer, T.; Dalhoff, K.; Dietrich, E.; Ewig S.; Gastmeier, P.; Grabein, B.; Halle, E.; Kolditz, M.; Marre, R.; Sitter, H. (2009): Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009 - S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ, *Pneumologie*, Vol. 63, S.1-68

Höffken, G.; Lorenz, J.; Kern, W.; Welte, T.; Bauer T.; Dalhoff, K.; Dietrich, E.; Ewig, S.; Gastmeier, P.; Grabein, B.; Kolditz, M.; Marre, R.; Sitter, H. (2005): Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle 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 erworbene Pneumonie – S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNEZ, *Chemotherapie Journal*, Vol. 4, S.97-155

Kaplan, W.; Angus, D. C.; Griffin, M. F.; Clermont, G.; Wattson, R. S.; Linde-Zwirble, W. T. (2002): Hospitalized Community-acquired Pneumonia in the Elderly, Age and Sex related Patterns of Care and Outcome in the United States, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 165, S. 766-772

Lim, W. S.; Macfarlane, J. T.; Boswell, T. C. J.; Harrison, T. G.; Rose, D.; Leinonen, M.; Saikku, P. (2001): Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines, *Thorax*, Vol. 56, S. 296-301

Lim, W. S.; Van der Eerden, M. M.; Laing, R.; Boersma, W. G.; Karalus, N.; Town, G. I.; Lewis, S. A.; Macfarlane, J. T. (2003): Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study, *Thorax*, Vol. 58, S. 377-382

Lim, W. S. ; Baudouin, S. V.; George, R. C.; Hill, A. T.; Jamieson, C.; Le Jeune, I.; Macfarlane, J. T.; Read, R. C.; Roberts, H. J.; Levy, M. L.; Wani, M.; Woodhead, M. .A (2009): Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009, British Thoracic Society, Community Acquired Pneumonia in Adults, Guideline Group, *Thorax*, Vol. 64, Supplement III, S. 1-55

Mandell, L. A.; Wunderink, R. G.; Anzueto, A.; Bartlett, J. G.; Campbell, G. D; Dean, N. C.; Dowell, S. F.; File, T. M.; Musher, D. M Jr; Niederman, M. S.; Torres, A.; Whitney, C. G. (2007): Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 44, S. 27-72

Masterton, R. G.; Galloway, A.; French, G.; Street, M.; Armstrong, J.; Brown, E.; Cleverley, J.; Dilworth, P.; Fry, C.; Gascoigne, A. D.; Knox, A.; Nathwani, D.; Spencer, R.; Wilcox, M. (2008): Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 62, S. 5-34

Niederman, M.S.; Craven, D. E; Bonten, M. J.; Chastre, J.; Craig, W. A; Fagon, J. Y.; Hall, J.; Jacoby, G. A.; Kollef, M. H.; Luna, C.M.; Mandell, L. A.; Torres, A.; Pletz, M. W. R. & Elte, T.; Wunderink, R. G. (2005): Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. American Thoracic Society Documents, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 171, S. 388-416

Pletz, W. R. & Welte, T. (2005): Atemwegserkrankungen, in: Dietel, M.; Suttorp, N. & Zeitz, M. (Hrsg. der deutschen Ausgabe), Kasper, D. L.; Braunwald; Fauci, A. S.; Hauser, S. L.; Longo, D. L. & Jameson, J. L. (Hrsg. der Originalausgabe): Harrisons Innere Medizin, Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité, 16. Auflage, Band 2, ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S. 1638-1639

Rat der Europäischen Union (2012): Schlussfolgerungen des Rates vom 22. Juni 2012 zu den Auswirkungen der Antibiotikaresistenz in der Human- und Tiermedizin - Die Initiative „Eine Gesundheit“, Amtsblatt der Europäischen Union C 211/2 vom 18.07.2012, online unter:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2012:211:0002:0005:DE:PDF>

Schulz, R.; Suttorp, N. & Seeger, W. (2009): Infektiöse Erkrankungen des Lungenparenchyms, in: Böhm, M.; Hallek, M.; Schmiegell, W. (Hrsg.); Classen, M.; Diehl, V.; Kochsiek, K. (Bgr.): Innere Medizin, 6. Komplett überarbeitete Auflage, Urban & Fischer Verlag

Seeger, W.; Walmrath, D. & Grimminger, F. (2002): Pneumonie und Abszess in Matthys, H. & Seeger, W. (Hrsg.): Klinische Pneumologie, 3. Überarbeitete Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York , S. 325-338

Sopena, N.; Heras, E.; Casas, I.; Bechini, J.; Guasch, I.; Pedro-Botet, M. L.; Roure, S.; Sabria, M. (2013): Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study, American Journal of Infection Control, [Epub ahead of print], DOI: 10.1016/j.ajic.2013.06.021

Steinmetz, I.: Nichtfermentierte Bakterien (Nonfermenter) Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Acinetobacter, in Hahn, H. (Hrsg.); Kaufmann, S. H. E. (Hrsg.); Schluz T. F. (Hrsg.) & Suerbaum, S. (Hrsg.) (2008): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 6. Komplett überarbeitete Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 276

Vorschlag AB (2013) Empfehlungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie, Krankenhaus Eisenstadt

Weber, D. J.; Rutala, W. M.; Sickbert-Bennett, E. E.; Samsa, G. P.; Brown, V.; Niederman, M. S. (2007): Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia Compared With That of Hospital-Acquired Pneumonia, *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 28, No. 7, S. 825-831

Welte, T. (2003): Ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonie, *Der Internist*, Springer Verlag, Vol. 44, Supplement I, S. 44-58

Welte, T.; Marre, R. & Suttorp, N. (2006): Was gibt es Neues in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie? *Medizinische Klinik, Urban & Vogel, München*, Vol. 101, Nr. 4, S. 313-320

Wise, R. (2002): Antimicrobial resistance: priorities for action, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 49, S. 585-586

Woodhead, M. (2002): Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns, *European Respiratory Journal*, Vol. 20, Suppl. 36, S. 20-27

Woodhead, M.; Blasi, F.; Ewig, S.; Garau, J.; Huchon, G.; Ieven, M.; Ortqvist, A.; Schaberg, T.; Torres, A.; van der Heijden, G.; Read, R.; Verheij, T. J. M., Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2011): Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – Summary, *Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 17, Suppl. 6, S. 2-24

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: CURB-65-Score	19
Abbildung 2: CRB-65-Score	20
Abbildung 3: Gliederung der Patienten nach Art der Pneumonie	53
Abbildung 4: Applikationsart der Antibiotika und Umstellung von parenteraler auf perorale Therapie	75
Abbildung 5: Therapiedauer der CAP	79
Abbildung 6: CRP-Wert-Verlauf bei Patienten mit CAP.....	82
Abbildung 7: Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit CAP	83
Abbildung 8: CRP-Wert-Verlauf (Fallbeispiel CAP)	84
Abbildung 9: WBC-Verlauf (Fallbeispiel CAP).....	84
Abbildung 10: Therapieergebnis bei Patienten mit CAP.....	85
Abbildung 11: CRP-Wert-Verlauf bei Patienten mit HAP.....	100
Abbildung 12: Verlauf der Leukozytenzahlen bei Patienten mit HAP	101
Abbildung 13: CRP-Wert-Verlauf (Fallbeispiel HAP)	102
Abbildung 14: WBC-Verlauf (Fallbeispiel HAP).....	102
Abbildung 15: Therapieergebnis bei Patienten mit HAP.....	103

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Pneumonieerreger mit zugehöriger Pneumonieform	5
Tabelle 2: Relative Häufigkeit (in %) der CAP-Erreger, bezogen auf die verwendeten Studien (da bei manchen Studien die Patienten nach klinischem Bereich gegliedert wurden, beträgt die Anzahl der Studien > 41)	6
Tabelle 3: Mittels Bronchoskopie ermitteltes Erregerspektrum von VAP-Patienten, basierend auf Ergebnissen von 24 Studien	7
Tabelle 4: Raten hochgradiger und intermediärer Resistenz bei <i>Streptococcus pneumoniae</i> bei Penicillinen und Makroliden im Zeitraum 2008 bis 2012.....	9
Tabelle 5: Resistenzraten bei <i>Pseudomonas aeruginosa</i> gegen diverse Antibiotika im Zeitraum 2007 bis 2011	11
Tabelle 6: Resistenzraten bei <i>Haemophilus influenzae</i> gegen diverse Antibiotika	12
Tabelle 7: Clinical indications for more extensive diagnostic testing	16
Tabelle 8: Empfehlungen der BTS für die mikrobiologischen Untersuchungen bei CAP ...	17
Tabelle 9: Pneumonia Severity Index - Überblick.....	22
Tabelle 10: Empfehlungen der ATS/IDSA (2007) für die empirische Behandlung der CAP in Abhängigkeit des Behandlungsortes	23
Tabelle 11: Empfehlungen der BTS (2009) für die empirische Antibiotikatherapie der CAP bei erwachsenen Patienten.....	24
Tabelle 12: Empfehlungen der IDSA/ATS (2007) und BTS (2009) für die Erreger-spezifische Therapie der CAP.....	27
Tabelle 13: Empfehlungen der ATS/IDSA (2005) und der BSAC (2008) für die empirische Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie.....	34
Tabelle 14: Empfehlungen der ATS/IDSA (2005) und der BSAC (2008) für die Erreger-spezifische Therapie von nosokomialen Pneumonien mit multiresistentem Erregerspektrum	36
Tabelle 15: Deutsche Empfehlungen (2009) für die Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie nach Schweregrad und Behandlungsort.....	41
Tabelle 16: Deutsche Empfehlungen für die ambulante Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien von Patienten mit und ohne Risikofaktoren.....	42
Tabelle 17: Deutsche Empfehlungen für die stationäre Behandlung von ambulant erworbenen Pneumonien	43
Tabelle 18: Deutsche Empfehlungen für die stationäre Behandlung von ambulant erworbenen schweren Pneumonien von Patienten mit und ohne Indikation für eine gegen <i>P. aeruginosa</i> wirksame empirische Therapie	44
Tabelle 19: Deutsche Empfehlungen (2012) für die Therapie der nosokomialen Pneumonie von Patienten mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger.....	49
Tabelle 20: Deutsche Empfehlungen (2012) für die Erreger-spezifische Therapie von nosokomialen Pneumonien mit multiresistentem Erregerspektrum	50
Tabelle 21: Patientendaten (CAP)	58
Tabelle 22: Therapieempfehlungen aus Eisenstadt für die ambulant erworbene Pneumonie	60

Tabelle 23: Therapieschemata bei Patienten mit CAP	62
Tabelle 24: Konformität der eingesetzten Antibiotika mit den Empfehlungen der Guidelines bei CAP	64
Tabelle 25: Dosierung pro Tag von Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitoren bei Patienten mit CAP	67
Tabelle 26: Dosierungen pro Tag von Fluorchinolonen bei Patienten mit CAP	70
Tabelle 27: Dosierung pro Tag von Makroliden bei Patienten mit CAP	73
Tabelle 28: Dosierung pro Tag von Cephalosporinen bei Patienten mit CAP	74
Tabelle 29: Umstellung von parenteraler auf orale Therapie.....	77
Tabelle 30: Patientendaten (HAP)	86
Tabelle 31: Therapieempfehlungen aus Eisenstadt für die nosokomiale Pneumonie	88
Tabelle 32: Therapieschemata bei Patienten mit HAP	89
Tabelle 33: Konformität der eingesetzten Antibiotika mit den Empfehlungen der Guidelines bei HAP	91
Tabelle 34: Dosierung pro Tag von Betalaktam-Antibiotika/Betalaktamase-Inhibitoren bei Patienten mit HAP	93
Tabelle 35: Dosierung pro Tag von Fluorchinolonen bei Patienten mit HAP	95
Tabelle 36: Dosierung pro Tag von Cephalosporinen bei Patienten mit HAP	96
Tabelle 37: Dosierung pro Tag von Carbapenemen bei Patienten mit HAP	97
Tabelle 38: Dauer der Antibiotikatherapie bei Patienten mit HAP (n=11)	98
Tabelle 39: Evidenzlevel der ATS/IDSA (2007) (Mandell et al., 2007)	122
Tabelle 40: Empfehlungs- und Evidenzgrade der deutschen Fachgesellschaften (2009) für CAP	123
Tabelle 41: Evidenzlevel der BTS (2009) für die ambulant erworbene Pneumonie	123
Tabelle 42: Empfehlungsgrade und Evidenzlevel der BSAC (2008) für die nosokomiale Pneumonie	124
Tabelle 43: Empfehlungsgrade und Evidenz für die nosokomiale Pneumonie nach GRADE	125

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AB	Antibiotikum/Antibiotika
Amox/Clav	Amoxicillin/Clavulansäure
Amp/Sulb	Ampicillin/Sulbactam
ATS	American Thoracic Society
AZ	Klinischer Allgemeinzustand
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BLI	Beta-Laktamase-Inhibitor
BSAC	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
BTS	British Thoracic Society
BUN	blood urea nitrogen
CAP	Community-acquired pneumonia
Cefpod. prox.	Cefpodoxim proxetil
Ciprofl	Ciprofloxacin
Clar(ithro)	Clarithromycin
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRB-65	Confusion-Respiratory-Rate-Blood Pressure-Age >65
CURB-65	Confusion-Urea-Respiratory Rate-Blood Pressure-Age >65
CRP	C-reaktives Protein
DDD	Defined Daily Dose
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Laktamase
fr. P.	früh im Spital erworbene Pneumonie
GE	Gastroenteritis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HAP	Hospital-acquired pneumonia
HCAP	Healthcare-associated pneumonia
HWI	Harnwegsinfektion
i.v.	Intravenös
ICU	Intensive Care Unit

IDSA	Infectious Disease Society of America
K	Kolitis
k. A.	keine Angabe
KH	Krankenhaus
Levofl	Levofloxacin
MDR	Multi Drug Resistance
MedCaSol	Medical Care Solution
Metronid	Metronidazol
Moxifl	Moxifloxacin
MRE	Multi-Resistente Erreger
NF	Nierenfunktion
NG	Niedergelassener Bereich
p.o.	per os, orale Gabe
PCR	polymerase chain reaction
Pip/Taz	Piperacillin/Tazobactam
PSB	protected specimen brush
PSI	Pneumonia Severity Index
R	Resistenz
RCT	Randomized clinical trial, randomized controlled trial
sp. P.	spät im Spital erworbene Pneumonie
T	Tage
UAT	Urin Antigen Test
VAP	Ventilator-associated pneumonia
WBC	White Blood Cell

11 APPENDIX

11.1 Empfehlungen der Guidelines – Grade/Level und Evidenz

„Evidenzlevel“ der ATS/IDSA für die ambulant erworbene und die nosokomiale Pneumonie:

Evidence Level	Definition
Level I (high)	Evidence comes from well conducted, randomized controlled trials
Level II (moderate)	Evidence comes from well designed, controlled trials without randomization (including cohort, patient series, and case-control studies). Level II studies also include any large case series in which systematic analysis of disease patterns and/or microbial etiology was conducted, as well as reports of new therapies that were not collected in a randomized fashion
Level III (low)	Evidence comes from case studies and expert opinion. In some instances therapy recommendations come from antibiotic susceptibility data without clinical observations

Tabelle 39: Evidenzlevel der ATS/IDSA (2007) (Mandell et al., 2007)

„Evidenzgrade“ und „Evidenzlevel“ der deutschen Fachgesellschaften (2009) für die ambulant erworbene Pneumonie nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine (1999):

Empfehlungs-grad	„Evidenzgrad“	Beschreibung
A	1a	"Evidenz" durch systematisches Review randomisierter kontrollierter Studien (RCT)
	1b	"Evidenz" durch eine geeignet geplante RCT
	1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip
B	2a	"Evidenz" durch systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
	2b	"Evidenz" durch eine gut geplante Kohortenstudie / RCT mäßiger Qualität (z.B. < 80% Follow-up)
	2c	"Evidenz" durch Outcome-Research-Studien
	3a	"Evidenz" durch systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
	3b	"Evidenz" durch eine Fall-Kontrollstudie
C	4	"Evidenz" durch Fallserien / Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität

Empfehlungs-grad	„Evidenzgrad“	Beschreibung
D	5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder "first principles"

Tabelle 40: Empfehlungs- und Evidenzgrade der deutschen Fachgesellschaften (2009) für CAP (Höffken et al., 2009)

„Evidenzlevel“ und „Evidenzgrade“ der BTS (2009) für die ambulant erworbene Pneumonie:

Evidence Level	Definition	Guideline statement grade
Ia	A good recent systematic review of studies designed to answer the question of interest	A+
Ib	One or more rigorous studies designed to answer the question, but not formally combined	A-
II	One or more prospective clinical studies which illuminate, but do not rigorously answer, the question	B+
III	One or more retrospective clinical studies which illuminate but do not rigorously answer the question	B-
Iva	Formal combination of expert views	C
IVb	Other information	D

Tabelle 41: Evidenzlevel der BTS (2009) für die ambulant erworbene Pneumonie (Lim et al., 2009)

„Empfehlungsgrade“ und „Evidenzlevel“ der BSAC (2008) für die nosokomiale Pneumonie:

Grade of recommendation	Defintion
A	at least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated 1++ and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	a body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+

Grade of recommendation	Defintion
C	a body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies level 2 +
Good Practice Point (GPP)	Recommended best practice based on the clinical experience of the HAP Working Party of the BSAC

Tabelle 42: Empfehlungsgrade und Evidenzlevel der BSAC (2008) für die nosokomiale Pneumonie (Masterton et al., 2008)

RCT = randomized controlled trial

„Empfehlungsgrade“ und „Evidenzlevel“ der deutschen Fachgesellschaften (2012) für die nosokomiale Pneumonie nach GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation):

Empfehlungsgrad	Abwägung des Nutzens gegen Risiko/Aufwand	Evidenzbewertung
“soll” oder “soll nicht” 1A: Starke Empfehlung, hohe Evidenz 1B: Starke Empfehlung, moderate Evidenz 1C: Starke Empfehlung, schwache oder sehr schwache Evidenz	Erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa	Konsistente Evidenz aus RCTs ohne methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs
“sollte” oder “sollte nicht” 2A: Schwache Empfehlung, hohe Evidenz 2B: Schwache Empfehlung, moderate Evidenz	Erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder vice versa	Konsistente Evidenz aus RCTs ohne methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien

Empfehlungsgrad	Abwägung des Nutzens gegen Risiko/Aufwand	Evidenzbewertung
2C: Schwache Empfehlung, schwache oder sehr schwache Evidenz		Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs
„kann“ oder „kann nicht“ 3: Keine Empfehlung	Kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/ Risiko der Intervention	Keine Evidenz für Überlegenheit/ Unterlegenheit der Intervention

Tabelle 43: Empfehlungsgrade und Evidenz für die nosokomiale Pneumonie nach GRADE (Dalhoff et al., 2012)

RCT = randomized clinical trial

11.2 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vorname: Sabine

Nachname: Molnar

Geburtsdatum: 15.08.1989

Geburtsort: Oberwart (Burgenland)

Ausbildung:

1995 – 1999: Volksschule Oberwart

1999 – 2003: Unterstufe am Evangelischen Realgymnasium Oberschützen

2003 – 2007: Oberstufe am Evangelischen Realgymnasium Oberschützen

Matura: 22. Juni 2007

Oktober 2007 – Juni 2008: Wirtschaftsuniversität Wien, BWL

Oktober 2008 bis heute: Universität Wien, Pharmazie

Berufserfahrung:

Juli 2008: Praktikum Bach-Apotheke, Oberwart

Seit Juni 2012: Team Santé Apotheke Schwenk, Wien

Wien, 2014

Danksagung

Mein Dank geht an Frau Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens–Gruber für die kompetente Betreuung während der Anfertigung meiner Diplomarbeit und für die Möglichkeit einen Einblick in den Bereich der Klinischen Pharmazie zu gewinnen.

Weiters möchte ich mich bei der Leiterin der Apotheke im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt Mag. Dr. Elisabeth Kretschmer, die mich mit ihrer Leidenschaft für die Klinische Pharmazie immer wieder begeistert hat, für die großartige Unterstützung bedanken.

Der größte Dank gilt aber meiner Familie, die während meiner gesamten Studienzeit immer an meiner Seite war und meinem Freund Philipp für seinen emotionalen Beistand und die aufmunternden Worte.