

## S3-Leitlinie

### Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016

herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, des Kompetenznetzwerks CAPNETZ, der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin und der Schweizerischen Gesellschaft für Pneumologie

Management of adult community-acquired pneumonia and prevention – update 2016

published by the German Respiratory Society, the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Society for Infectious Diseases, the Competence Network CAPNETZ, the Austrian Respiratory Society, the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases and the Swiss Respiratory Society

S. Ewig<sup>1</sup>, G. Höffken<sup>2</sup>, W.V. Kern<sup>3</sup>, G. Rohde<sup>4</sup>, H. Flick<sup>5</sup>, R. Krause<sup>6</sup>, S. Ott<sup>7</sup>,

T. Bauer<sup>8</sup>, K. Dalhoff<sup>9</sup>, S. Gatermann<sup>10</sup>, M. Kolditz<sup>11</sup>, S. Krüger<sup>12</sup>, J. Lorenz<sup>13</sup>, M. Pletz<sup>14</sup>, A. de Roux<sup>15</sup>,  
B. Schaaf<sup>16</sup>, T. Schaberg<sup>17</sup>, H. Schütte<sup>18</sup>, T. Welte<sup>19</sup>

<sup>1</sup> Sprecher für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (federführend)

<sup>2</sup> Sprecher für die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.

<sup>3</sup> Sprecher für die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.

<sup>4</sup> Sprecher für das Kompetenz-Netzwerk CAPNETZ Deutschland e.V.

<sup>5</sup> Sprecher für die Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

<sup>6</sup> Sprecher für die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin

<sup>7</sup> Sprecher für die Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie

<sup>1</sup> Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Evangelisches Krankenhaus Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Herne und Bochum

<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik 1. Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden

<sup>3</sup> Abteilung Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

<sup>4</sup> Maastricht University Medical Center, Department of Respiratory Medicine, Maastricht, Niederlande

<sup>5</sup> Klinische Abteilung für Pulmonologie, LKH-Universitätsklinikum Graz, Graz, Österreich

<sup>6</sup> Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>7</sup> Universitätsklinik für Pneumologie, Universitätsspital (Inselspital) und Universität Bern, Bern, Schweiz

<sup>8</sup> Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin

<sup>9</sup> Medizinische Klinik III, Pneumologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck

<sup>10</sup> Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

<sup>11</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Dresden

<sup>12</sup> Klinik für Pneumologie, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Florence-Nightingale-Krankenhaus und Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum, Düsseldorf

- <sup>13</sup> Klinik für Pneumologie, Infektiologie und internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Lüdenscheid
- <sup>14</sup> Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena
- <sup>15</sup> Lungenfachärztliche Gemeinschaftspraxis, Berlin
- <sup>16</sup> Medizinischen Klinik, Pneumologie und Infektiologie, Klinikum Dortmund, Dortmund
- <sup>17</sup> Zentrum für Pneumologie, Agaplesion Diakoniekrankenhaus Rotenburg, Rotenburg
- <sup>18</sup> Klinik für Pneumologie, Klinikum Ernst von Bergmann; Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité), Potsdam
- <sup>19</sup> Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover und Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Hannover

Folgenden Fachgesellschaften haben die Leitlinie inhaltlich unterstützt:

die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie

die Deutsche Sepsisgesellschaft

die Deutsche Gesellschaft für interdisziplinäre Intensiv- und Notfallmedizin

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 21.01.2016.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Santiago Ewig

Thoraxzentrum Ruhrgebiet

Kliniken für Pneumologie und Infektiologie

EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum

Hordeler Strasse 7-9, 44651 Herne

Bergstrasse 26. 44791 Bochum

s.ewig@evk-herne.de

## **Inhaltsverzeichnis**

### **1.0 Einführung, Hintergrund und Methoden**

- 1.1 Präambel
- 1.2 Ziele der Leitlinie

### **2 Struktur des Leitlinienprozesses**

### **3 Definitionen und Klassifikation**

- 3.1 Welche Patienten sind mit der Diagnose ambulant erworbene Pneumonie bezeichnet?
- 3.2 Welche Subgruppen sind bei der ambulant erworbenen Pneumonie zu unterscheiden?
- 3.3 Welche Sonderfälle sind zusätzlich zu beachten?
- 3.4 Gruppierung der ambulant erworbenen Pneumonie

### **4 Diagnostik, Schweregradbestimmung, Monitoring**

- 4.1 Wie wird eine ambulant erworbene Pneumonie diagnostiziert?
  - 4.1.1 Klinische Symptomatik
  - 4.1.2 Klinische Diagnostik
  - 4.1.3 Radiologische Diagnostik
  - 4.1.4 Fallfindung der ambulant erworbenen Pneumonie im Bereich der Primärversorgung
- 4.2 Wie wird der Schweregrad einer ambulant erworbenen Pneumonie erfasst?
  - 4.2.1 Letalitätsprädiktion: welcher Score bzw. welche zusätzlichen Parameter sind geeignet, eine geringe Letalitätsrate zu präzisieren?
  - 4.2.2 Risikoprädiktion: welche Patienten haben ein erhöhtes Letalitätsrisiko und bedürfen einer intensivierten Überwachung und Therapie?
- 4.3 Welche Patienten können ambulant behandelt werden?
- 4.4 Welche Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie stellen einen akuten Notfall dar und sollten entsprechend behandelt werden?
- 4.5 Welche zusätzlichen Patienten sollten eine intensivierte Überwachung und Therapie erhalten?
- 4.6 Welches Monitoring ist bei Patienten angezeigt, die einer intensivierten Überwachung bedürfen?
  - 4.6.1 Evaluation des Pneumonieverlaufs
  - 4.6.2 Evaluation der Organfunktion
  - 4.6.3 Evaluation von Pneumonie-Komplikationen
- 4.7 Welche mikrobiologische Diagnostik soll bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie durchgeführt werden?
  - 4.7.1 Sollen molekulare Multiplexverfahren für die Diagnostik einer ambulant erworbenen Pneumonie in der Routinediagnostik eingesetzt werden?
  - 4.7.2 Welche Verfahren sollen beim Verdacht auf virale, ungewöhnliche und spezielle Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie verwendet werden?
- 4.8 Welche Differentialdiagnose ist initial zu erwägen?
  - 4.8.1 Herzerkrankungen
  - 4.8.2 Nierenerkrankungen
  - 4.8.3 Aspirations-Pneumonie
  - 4.8.4 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
  - 4.8.5 Lungenembolie
  - 4.8.6 Strukturelle Lungenerkrankungen
  - 4.8.7 Maligne Lungenerkrankungen
- 4.9 Welche Untersuchungen sind erforderlich, um das Therapieansprechen zu überprüfen?

- 4.9.1 Klinik und klinische Stabilitätskriterien
- 4.9.2 Labordiagnostik
- 4.9.3 Pleura-Sonographie
- 4.9.4 Radiologische Diagnostik
- 5.0 Therapie**
- 5.1 Initiale antimikrobielle Therapie
  - 5.1.1 Risikostratifikation
    - 5.1.1.1 Leichtgradige Pneumonie ohne Ko-Morbidität
    - 5.1.1.2 Leichtgradige Pneumonie mit definierter Komorbidität
    - 5.1.1.3 Moderate Pneumonie
    - 5.1.1.4 Schwere Pneumonie
  - 5.1.2 Influenza
  - 5.1.3 Multiresistente Erreger (MRE)
    - 5.1.3.1 MRSA
    - 5.1.3.2 ESBL
    - 5.1.3.3 P. aeruginosa
    - 5.1.3.4 Andere Erreger
- 5.2 Deeskalation und Fokussierung der Therapie
  - 5.2.1 Definitionen
  - 5.2.2 Begründung der Deeskalation bzw. Fokussierung
  - 5.2.3 Antibiotic Stewardship
- 5.3 Therapiedauer
  - 5.3.1 Sequenztherapie
  - 5.3.2 Biomarker-gesteuerte Therapiedauer
- 5.4 Wann ist eine Beatmungstherapie indiziert und wie sollte diese durchgeführt werden?
  - 5.4.1 Typen der Gasaustauschstörungen
  - 5.4.2 NIV-Therapie
    - 5.4.2.1 NIV bei ventilatorischem Versagen
    - 5.4.2.2 NIV bei hypoxämischem Versagen
  - 5.4.3 CPAP
  - 5.4.4 Invasive Beatmung
- 5.5 Wann ist eine Schocktherapie indiziert und wie sollte diese durchgeführt werden?
- 5.6 Welche anderen supportiven Maßnahmen sind indiziert?
  - 5.6.1 Frühmobilisation
  - 5.6.2 Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)
  - 5.6.3 Therapie mit systemischen Glukokortikoiden (sGC)
- 6.0 Therapieversagen**
- 6.1 Wie ist ein Therapieversagen definiert und wie wird es diagnostiziert?
  - 6.1.1 Definitionen
  - 6.1.2. Inzidenz und Prognose des Therapieversagens
- 6.3 Welche Ursachen sind für ein Therapieversagen in Betracht zu ziehen?
- 6.4 Welche Diagnostik ist bei einem Therapieversagen indiziert?
  - 6.4.1 Progrediente Pneumonie
  - 6.4.2 Verzögernd ansprechende Pneumonie

- 6.5 Welche Patienten sollten eine kalkulierte antimikrobielle Therapie des Therapieversagens erhalten, und welche sollte das sein?
- 6.5.1 Progrediente Pneumonie
- 6.5.2 Verzögert ansprechende Pneumonie
- 7.0 Lungenabszess und Pleuraempyem**
- 7.1 Wie wird ein Lungenabszess diagnostiziert und behandelt?
- 7.2 Wie wird ein Pleuraempyem diagnostiziert und behandelt?
- 8.0 Aspirationspneumonie und Retentionspneumonie**
- 8.1 Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit Aspirationspneumonie zu beachten?
- 8.2 Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit Retentionspneumonie zu beachten?
- 9.0 Palliative Therapie**
- 9.1 Welche Patienten sind Kandidaten für eine Palliation als Therapieziel?
- 9.2 Wie wird die Entscheidung zu einer Palliation als Therapieziel gefasst bzw. dokumentiert?
- 9.3 Welche palliativen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?
- 10.0 Prävention**
- 10.1 Sollte eine Gripeschutzimpfung zur Prävention einer ambulant erworbenen Pneumonie durchgeführt werden?
- 10.2 Sollte eine Pneumokokken-Impfung zur Prävention einer ambulant erworbenen Pneumonie durchgeführt werden?
- 10.3 Sekundärprävention Pneumonie
- 10.3.1 Inhalatives Zigarettenrauchen
- 10.3.2 Magensäure-supprimierende Medikation
- 10.3.3 Antipsychotische Medikamente, Opioide und Benzodiazepine
- 10.3.4 Inhalative Glucokortikoide (ICS)
- 10.3.5 Impfungen nach stattgehabter ambulant erworbener Pneumonie
- 10.3.6 ACE-Hemmer
- 10.3.7 Statine
- 10.3.8 Dysphagie
- 10.3.9 Weitere Risikofaktoren
- 11.0 Qualitätssicherung**
- 11.1 Welches „bundle“ sichert die Umsetzung der wesentlichen Aussagen der Leitlinie, und welche strukturellen Maßgaben sind für die Implementierung eines solchen „bundles“ erforderlich?
- 11.1.1 Definitionen
- 11.1.2 Mögliche Endpunkte einer Prozess- und Ergebnisqualität
- 11.1.3 Bündel in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie
- 11.1.4 Erforderliche strukturelle Maßgaben
- 11.2 Welche Dokumentation ist geeignet, die Ergebnisqualität Krankenhaus-Letalität zu reflektieren?
- 12.0 Literaturverzeichnis**

## **1.0 Einführung, Hintergrund und Methoden**

### **1.1 Präambel**

Unter einer ambulant erworbenen Pneumonie werden solche Pneumonien verstanden, die außerhalb des Krankenhauses bei einem nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten auftreten. Es ist der gemeinsame Eindruck der Autoren, dass die ambulant erworbene Pneumonie verglichen etwa mit akuten kardiovaskulären Erkrankungen wie z. B. dem akuten Koronarsyndrom weiterhin deutlich unterschätzt wird. Die Letalität bei hospitalisierten Patienten ist mit bis zu ca. 10% jedenfalls weiterhin hoch, und es gilt die Vermutung, dass diese auch etwas mit der Unterschätzung dieser akuten Erkrankung zu tun hat. Auf diesem Hintergrund ist auch die Reduktion der Krankenhausletalität ein grundlegendes Ziel. Da andererseits die ambulant erworbener Pneumonie in einem erheblichen Anteil der Patienten ein mögliches terminales Ereignis in einem hohen Lebensalter bei schwerer Komorbidität bzw. schlechter Funktionalität darstellt, soll die Frage nach dem Therapieziel bereits am Tag der Diagnose im Einklang mit dem Willen des Patienten bearbeitet werden.

### **1.2 Ziele der Leitlinie**

Wesentliches Ziel dieser Leitlinie ist, eine Grundlage zum Erhalt und zur Verbesserung der Behandlungsqualität von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie darzustellen und diese im deutschsprachigen Raum zu etablieren.

Die vorliegende Leitlinie ist ein Update und ersetzt die bisher gültige, 2009 publizierte Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [1], einschließlich der Komplikationen des parapneumonischen Ergusses bzw. Abszesses sowie des Sonderfalls der Retentionspneumonie. Die Leitlinie betrifft entsprechend nicht Patienten mit nosokomialer Pneumonie bzw. solche mit Pneumonien unter schwerer Immunsuppression. Gegenüber der letzten Leitlinie stellt das vorliegende Update eine grundlegende konzeptuelle als auch inhaltliche Revision dar.

Die Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie sind in allen Schweregraden differenzierter ausgearbeitet, indem bei leichtgradigen Pneumonien die Implikationen der Komorbidität und bei allen Schweregraden Konstellationen eines Risikos für multiresistente Erreger ausgearbeitet worden sind. Ein weiterer Fokus liegt auch auf der Beschränkung der antimikrobiellen Therapie auf die kürzest mögliche Dauer. Ebenfalls neu sind die Empfehlungen zu präventiven Maßnahmen. Dies betrifft nicht nur eine veränderte Sicht auf die Impfungen, sondern den Einschluss weiterer Maßnahmen im Sinne einer Sekundärprävention zur Reduktion der Risikofaktoren für eine Rezidiv-Pneumonie. Weiterhin ist bei den Empfehlungen das Thema palliative Behandlung dementsprechend berücksichtigt worden. Nicht mehr eingeschlossen sind Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit akuter Bronchitis und akuter Exazerbation der COPD; der Umfang des Datenwachses rechtfertigt hier ein eigenes Dokument.

Sofern und solange ein kuratives Therapieziel besteht, entscheidet wie bisher die Einschätzung des Schweregrades über das Therapiesetting, und wie bisher bewegen sich auch die Empfehlungen zu Umfang und Art der Diagnostik und Therapie entlang der Schweregrade. Neu formuliert ist das Konzept der Pneumonie als Notfall, d. h. die Definition von Patienten, die, obwohl vermeintlich initial nicht unmittelbar vital bedroht, doch einer intensivierten Therapie bedürfen. Weiterhin nimmt die Leitlinie bewusst engen Bezug zum Programm der externen Qualitätssicherung in Deutschland und möchte

diesem gleichermaßen als Maßstab dienen als auch dieses als Teil der Implementierung der Leitlinie anempfehlen.

Die Leitlinie richtet sich an alle in die Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie involvieren Ärztinnen und Ärzte, insbesondere an Allgemeinärzte und Fachärzte für Innere Medizin im ambulanten Bereich sowie an im Krankenhaus tätige Ärzte wie Internisten, Pneumologen, Infektiologen und Intensivmediziner.

Erstmals umfasst der Gültigkeitsbereich der Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie auch Österreich und die Schweiz, und entsprechend gehören der Leitliniengruppe auch von Fachgesellschaften delegierte Autoren aus Österreich und der Schweiz an.

Die Datenbasis für die vorliegende Leitlinie ist um weitere sechs Jahre gewachsen. In dieser Zeit sind auch eine Vielzahl von neuen Daten durch das Kompetenznetzwerk CAPNETZ und durch Sonderauswertungen aus dem Qualitätssicherungsprogramm generiert worden, die es erlauben, wichtige Empfehlungen auf Daten aus Deutschland zu stützen. Um die Ziele der Leitlinie zu erreichen, wurden Empfehlungen zur Implementierung der Leitlinie bzw. von sogenannten „Bündeln“ formuliert, die in jedem Krankenhaus individuell angepasst werden sollten.

## **2.0 Struktur des Leitlinienprozesses**

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte nach den publizierten Vorgaben und Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute ärztliche Praxis an die Hand zu geben [2-4]. Es handelte sich um einen zweistufigen Prozess. Die für das Management ambulant erworbener Pneumonien wichtigen Fragen und die entsprechenden Stichwörter für die Literaturrecherche wurden zuerst innerhalb der gesamten Leitliniengruppe identifiziert. Demfolge wurde eine Literaturrecherche in PubMed durchgeführt und die Ergebnisse in den Scientific Guideline Managers (Institut für Lungenforschung GmbH) zur Bewertung eingefügt. Die Literaturrecherche wurde auf deutsch- und englischsprachige Originalartikel während des Zeitraums vom 01.01.2008 bis zum 31.03.2015 begrenzt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse von systematischen Reviews, Metaanalysen und Originalarbeiten durchsucht. Darüberhinaus wurden die in der ersten Leitlinie wichtigen Literaturstellen sowie aktuellere Studien in Abstimmung berücksichtigt, soweit sie Einfluss auf Diagnostik und Therapie der ambulant erworbene Pneumonie haben. Insgesamt wurden 7.558 Einträge gefunden, die zuerst in der Vorselektion nach dem Abstract gesichtet wurden. 1.196 potentiell relevante Arbeiten wurden identifiziert und analysiert.

Auf der Basis der vorhandenen Evidenz und der Fachexpertise der ausgewählten Autoren wurde dann von den Arbeitsgruppen die Erstellung der neuen Empfehlungen zu den einzelnen Fragen erarbeitet. Der aus diesem Prozess hervorgegangene Entwurf des Manuskriptes wurde auf zwei Konsensuskonferenzen unter Leitung einer unabhängigen Moderatorin ausführlich diskutiert und überarbeitet. Die zweite Konsensuskonferenz erfolgte für die erweiterte Diskussion und Abstimmung der Formulierung und Stärke der einzelnen Empfehlungen durch die Fachexperten unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz. Die Beschlussfindung in der Konsensuskonferenz unterlag den Vorgaben eines nominalen Gruppenprozesses unter der Moderation einer unabhängigen Moderatorin. Nach den Ergänzungen der einzelnen Arbeitsgruppen wurde das Manuskript durch die Redaktionsgruppe bearbeitet, die Literaturstellen im Text sowie die Evidenzdarlegung für die Empfehlungen in Form der Evidenztabelle durch die Autoren aktualisiert bzw. erstellt sowie anschliessend das Literaturverzeichnis eingefügt. Für einzelne Empfehlungen wurden keine

Evidenztabelle angelegt, da die Literaturliteraturbewertung keine relevanten oder keine relevanten neuen Studien für diese Empfehlungen ergab. Das Manuskript mit allen Empfehlungen wurde erneut an die Leitliniengruppe übersendet und schließlich in einstimmigem Konsens verabschiedet.

Empfehlungsgrad	Abwägung des Nutzens gegen Risiko/Aufwand	Evidenzbewertung
<p><i>„soll“ oder „soll nicht“</i></p> <p>Starke Empfehlung, hohe Evidenz (A)</p> <p>Starke Empfehlung, moderate Evidenz (B)</p> <p>Starke Empfehlung, schwache / sehr schwache Evidenz (C)</p>	<p>Erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder <i>vice versa</i></p>	<p>Konsistente Evidenz aus RCTs ohne methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs</p>
<p><i>„sollte“ oder „sollte nicht“</i></p> <p>Moderate Empfehlung, hohe Evidenz (A)</p> <p>Moderate Empfehlung, moderate Evidenz (B)</p> <p>Moderate Empfehlung, schwache / sehr schwache Evidenz (C)</p>	<p>Erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder <i>vice versa</i></p>	<p>Konsistente Evidenz aus RCTs ohne Methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs</p>
<p><i>„kann“ oder „kann nicht“</i></p> <p>Schwache Empfehlung, hohe Evidenz (A)</p> <p>Schwache Empfehlung, moderate Evidenz (B)</p> <p>Schwache Empfehlung, schwache / sehr schwache Evidenz (C)</p>	<p>Kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/ Risiko der Intervention</p>	<p>Konsistente Evidenz aus RCTs ohne methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs</p>

Tab. 1: Klassifizierung der Evidenz und Empfehlungsgrade nach GRADE [5,6]. RCT: randomized controlled study.

Die Evidenzbewertung der herangezogenen Literatur orientierte sich an GRADE; die Graduierung und Formulierung der Empfehlungsstärke wurde an die Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien angepasst (Tabelle 1)[5,6]. In diesem Bewertungssystem ist die Empfehlungsstärke nicht nur von der



Qualität der Evidenz abhängig, sondern beinhaltet auch eine Abwägung von Nutzen und Risiko bzw. Aufwand der zu bewertenden Maßnahmen. Hieraus ergibt sich, dass auch Kombinationen von starker Empfehlung bei schwacher Evidenz und umgekehrt möglich sind. Empfehlungen werden ausschließlich für definierte diagnostische oder therapeutische Interventionen abgegeben. Details der Evidenzbewertung können den zu jeder Empfehlung hinterlegten Evidenztabelle entnommen werden. Es können mit gleicher Graduierung sowohl positive (*do it*) als auch negative (*don't do it*) Empfehlungen abgegeben werden.

### 3.0 Definitionen und Klassifikation

#### 3.1 Welche Patienten sind mit der Diagnose ambulant erworbene Pneumonie bezeichnet?

Pneumonien werden in der sogenannten „Pneumonie-Triade“ eingeteilt (siehe Tabelle 2)[7].

Pneumonie	Ort des Erwerbs	Immunstatus
ambulant erworben (community-acquired pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie)	außerhalb des Krankenhauses	immunkompetent
nosokomial erworben (hospital-acquired pneumonia, HAP)	im Krankenhaus (> 48 h nach Krankenhausaufnahme)	immunkompetent
unter Immunsuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworben	schwere Immunsuppression

Tab. 2: Die Pneumonie-Triade und ihre Kriterien.

Die ambulant erworbene Pneumonie ist definiert als eine Pneumonie, die durch den Ort des Erwerbs (außerhalb des Krankenhauses) sowie die Immunität des Patienten (Immunkompetenz) bestimmt wird.

Typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Neutropenie (&lt; 1000/<math>\mu</math>L Neutrophile)</li> <li>2) Iatrogen-medikamentöse Immunsuppression (z.B. systemische Steroide)</li> <li>3) Transplantation solider Organe</li> <li>4) Stammzelltransplantation</li> <li>5) HIV-Infektion bzw. AIDS</li> <li>6) Antikörpermangelsyndrome</li> <li>7) Angeborene Immundefekte</li> </ol>

Tab. 3: Auswahl typischer Konditionen mit schwerer Immunsuppression.

Die ambulant erworbene Pneumonie steht dabei im Gegensatz zur nosokomialen Pneumonie (HAP), die definiert ist als eine Pneumonie, die > 48h nach Krankenhausaufnahme bzw. bei Patienten mit einer vorbestehenden Hospitalisation bis vor 3 Monaten entsteht [7]. Beide Entitäten sind zu unterscheiden von der Pneumonie unter schwergradiger Immunsuppression. Eine Pneumonie unter schwergradiger Immunsuppression liegt vor, wenn ein von der ambulant erworbener Pneumonie und HAP

abweichendes, typisches, der jeweiligen Art der Immunsuppression entsprechendes Erregerspektrum zu erwarten ist bzw. ein erhöhtes Risiko für sogenannte opportunistische Erreger besteht (Tabelle 3).

Eine schwere Immunsuppression liegt in der Regel nicht vor bei schwerer Nephro- und Hepatopathie [8,9], Diabetes mellitus [10] oder struktureller Lungenerkrankung ohne systemische Steroidtherapie [11], ebenso nicht bei Tumorerkrankungen ohne Neutropenie [12].

### **3.2 Welche Subgruppen sind bei der ambulant erworbenen Pneumonie zu unterscheiden?**

Die Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie steigt mit jeder Lebensdekade. Die Pneumonie des älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre) ist mit einer erhöhten Letalität assoziiert [13]. Pneumonien, die im Seniorenheim erworben werden (NHAP, nursing home-acquired pneumonia), stellen die größte Subgruppe der ambulant erworbenen Pneumonie dar. Sie weisen zwar nur ein geringfügig verändertes Erreger-Muster auf, unterscheiden sich jedoch grundsätzlich hinsichtlich Alter, Funktionalität (Selbstversorgung und Selbstbestimmung), Komorbidität, Schweregrad der Pneumonie und Prognose [14]. Die höchste Letalität haben Patienten mit NHAP und Bettlägerigkeit als Korrelat für schlechte Funktionalität [15].

Das Konzept der Healthcare-associated pneumonia (HCAP), das die NHAP mit einschließt, wurde in erster Linie definiert, um eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für potentiell multiresistente Erreger (MRE) zu definieren und entsprechend zu behandeln [16]. Dieses Konzept hat sich jedoch als nicht prädiktiv für MRE erwiesen und impliziert eine erhebliche Übertherapie [17,18]. Dennoch erscheint es erforderlich, individuelle Risikofaktoren für das Vorliegen von MRE zu definieren, die eine andere als die Standardtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie erforderlich machen (siehe 5.1.3).

Spiegelbildlich zur Pneumonie des älteren Menschen bzw. auch zur NHAP verhält sich die ambulant erworbene Pneumonie des jüngeren Menschen  $< 65$  Jahr: die Funktionalität ist naturgemäß selten eingeschränkt, die Komorbidität und der Schweregrad sind in der Regel geringer, die Prognose besser. Darüber hinaus bestehen einige Besonderheiten im Erreger-Muster [19].

### **3.3 Welche Sonderfälle sind zusätzlich zu beachten?**

Sonderformen der ambulant erworbenen Pneumonie sind die ambulant erworbene Aspirations-, die Retentionspneumonie sowie Pneumonien im Zusammenhang mit Fernreisen, im Rahmen von Epidemien (z. B. Influenza) oder Ausbrüchen (z. B. Legionellen). Die Aspirationspneumonie geht mit einem veränderten Erregerspektrum einher. Aspirations- wie auch Retentionspneumonie erfordern zudem eine Diagnostik und ggf. Therapie der zugrundeliegenden Ursachen (siehe Kapitel 7 und 8). Bei Fernreisen folgt das Muster der Erreger prinzipiell dem der in Deutschland, Österreich und der Schweiz erworbenen ambulant erworbenen Pneumonie. Es sind jedoch, je nach Land, besondere Erreger und Resistenzen zu beachten (siehe 4.7.2).

In Zeiten einer Epidemie müssen ambulant erworbene Pneumonien durch entsprechende Erreger erwartet und in das Behandlungskonzept eingeschlossen werden. In diesen Situationen wird auf die Informationen und ggf. Leitlinien des RKI bzw. der Fachgesellschaften verwiesen [20]. Die Notwendigkeit der Erkennung von Ausbrüchen und ihrer Beherrschung ist in den letzten Jahren zunehmend deutlich geworden. Eine ungewöhnliche Häufung von Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien in einem Krankenhaus sollte daher an eine Epidemie denken lassen und eine entsprechende Diagnostik nach sich ziehen [21,22].

### **3.4 Gruppierung der ambulant erworbenen Pneumonien**

Die Einteilung der CAP erfolgt in die Gruppen 1a, 1b und 2. Die Gruppen definieren sowohl Kriterien für die Hospitalisation als auch für den Umfang der mikrobiologischen Diagnostik und Therapiestrategien einschließlich der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie. Die Gruppen 1a, 1b und 2 werden unterschieden durch die Kriterien der Funktionalität und des Schweregrads der ambulant erworbenen Pneumonie (Tabelle 4).

In der **Gruppe 1a** (gute bis ausreichende Funktionalität, definiert als Bettlägerigkeit < 50% des Tages) erfolgt die Schweregradbestimmung nach CRB-65. Dabei ergeben sich die Subgruppen mit geringem und mit erhöhtem Letalitätsrisiko und entsprechend Kriterien für eine Hospitalisation bzw. intensivierete Therapie. Der Score soll ergänzt werden durch Messung der Oxygenierung und Erfassung potentiell instabiler Komorbiditäten. Hospitalisierte Patienten werden zusätzlich auf Risiken für MRE evaluiert.

In der **Gruppe 1b** (NHAP und/oder schlechte Funktionalität, definiert als Bettlägerigkeit  $\geq$  50% des Tages) erfolgt ebenfalls eine Schweregradbestimmung nach CRB-65. Allerdings ist der Score in dieser Gruppe aufgrund einer grundsätzlich hohen Letalität nicht mehr prädiktiv für ein niedriges Risiko [15]. Der Score soll ebenfalls ergänzt werden durch Messung der Oxygenierung und Erfassung potentiell instabiler Komorbiditäten. Für eine ambulante Behandlung müssen eine Reihe personeller und struktureller Voraussetzungen gegeben sein. Die hospitalisierte Gruppe erhält zusätzlich eine Evaluation auf MRE.

In der **Gruppe 2** besteht eine schwere Komorbidität mit infauster Prognose, somit Palliation als Therapieziel. Hier ergibt sich eine Indikation für eine Hospitalisation nur in pflegerischer Hinsicht; kann die Pflege auch außerhalb des Krankenhauses sichergestellt werden, sollte eine Behandlung auch außerhalb des Krankenhauses erwogen werden. In diese Gruppe gehören auch Patienten, die sekundär im Verlauf einen Therapieziel-Wechsel auf eine Palliation erhalten.

Bei der Entscheidung zur Hospitalisation von alten und schwerkranken Patienten ist immer zusätzlich zu berücksichtigen, dass jede Hospitalisation ein erhebliches Risiko für eine funktionelle Verschlechterung mit sich bringt, die auch irreversibel sein kann [23,24]. Die Evidenz für eine ambulante Behandlung von Patienten in den Gruppen 1b und 2 ist noch gering. Erste Erfahrungen mit dem „Hospital at home“ Modell aus den USA zeigen jedoch, dass eine solche Behandlung möglich ist. Zudem ist dabei die Zufriedenheit bei Patienten und Angehörigen hoch; es bestehen zudem Hinweise darauf, daß das funktionelle Ergebnis besser ausfällt [25-27].

Die Beschränkung der Evaluation auf mögliche MRE bei hospitalisierten Patienten ergibt sich daraus, dass nur für schwere Pneumonien eine Exzess-Letalität der initial inadäquaten Therapie gesichert ist, andererseits nur dort regelhaft auch aus hygienischen Gründen nach Erregern außerhalb des Standards gefahndet werden muss.

## **4.0 Diagnostik, Schweregradbestimmung, Monitoring**

### **4.1 Wie wird eine ambulant erworbene Pneumonie diagnostiziert?**

- E1 Bei klinischem Verdacht auf eine ambulant erworbene Pneumonie sollte eine Röntgenthoraxaufnahme angefertigt werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E2 Die Thoraxsonographie kann für die Detektion pulmonaler Infiltrate zum Einsatz kommen, wenn eine Röntgenthoraxaufnahme nicht zeitnah verfügbar ist. Schwache Empfehlung, Evidenz B.

E3 Im Bereich der Primärversorgung kann der CRP-POCT bei Patienten mit hoher klinischer Vortest-Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie stützen. Schwache Empfehlung, Evidenz A.

#### **4.1.1 Klinische Symptomatik**

Zu den klinischen Symptomen einer Pneumonie gehören:

- a) Atemwegssymptome wie Husten mit oder ohne Auswurf, Dyspnoe, atemabhängige thorakale Schmerzen
- b) Allgemeinsymptome wie Fieber oder Hypothermie, allgemeines Krankheitsgefühl („malaise“), „grippale“ Symptome wie Myalgien, Arthralgien, Cephalgien, Palpitationen, Kreislaufbeschwerden, Diarrhoen
- c) Neurologische Symptome wie „Desorientiertheit (confusion)“ insbesondere bei älteren Patienten

Bei Patienten mit einer Pneumonie können üblicherweise ein oder mehrere der folgenden klinischen Befunde erhoben werden:

- a) Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz (Inspektion)
- b) Tachykardie (Puls), ggf. arterielle Hypotonie
- c) ggf. abgeschwächter Klopfeschall über dem Thorax bei Infiltrationen und/oder einem parapneumonischen Pleuraerguss (Perkussion)
- d) inspiratorische Rasselgeräusche bzw. Bronchialatmen (Auskultation)

#### **4.1.2 Klinische Diagnostik**

Die beschriebenen Symptome sind nicht spezifisch für die Abgrenzung einer ambulant erworbenen Pneumonie von anderen unteren Atemwegsinfektionen. Ihr positiver Vorhersagewert allein oder in Kombination ist mit < 50% eingeschränkt [28-33]. Die klinische Untersuchung hat jedoch einen hohen negativen prädiktiven Wert [34-36]. Mit steigendem Lebensalter präsentieren sich Patienten mit Pneumonie zunehmend oligosymptomatisch [37]. So ist das Vorliegen von Fieber oder Husten mit Auswurf deutlich seltener. Häufiger treten auch Symptome wie Verwirrtheit und Durchfall auf, ggf. sogar als einzige Symptome.

#### **4.1.3 Radiologische und sonografische Diagnostik**

##### *Röntgenthoraxaufnahme*

Um die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie zu sichern, wird der Nachweis eines neu aufgetretenen Infiltrates in einem bildgebenden radiologischen Verfahren der Lunge gefordert. Bei der klinischen Verdachtsdiagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie sollte soweit möglich immer eine Röntgenthoraxaufnahme durchgeführt werden.

Der radiologische Befund dient zur Erfassung:

- 1) der Befundausdehnung (mono-multilobär, uni-bilateral)
- 2) der Begleiterkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz)
- 3) von Komplikationen (Pleuraerguss, Abszedierung)

Zudem liefert er eine Hilfestellung bei differentialdiagnostischen Überlegungen (Lungentuberkulose, Lungenkrebs) und einen Ausgangsbefund, falls eine Kontrolle im Verlauf der Erkrankung indiziert ist.

Die Durchführung einer Röntgenaufnahme < 4h nach Aufnahme ist mit einer schnelleren Fallfindung, einem verkürztem Zugang zu einer antimikrobiellen Therapie und einer kürzeren Verweildauer

assoziiert [38]. Durch die Röntgenuntersuchung des Thorax können Komplikationen wie ein Pleuraerguss oder ein Lungenabszess zeitnah diagnostiziert werden [39,40].

Sensitivität und Spezifität sowie Zuverlässigkeit des Infiltratnachweises in der Röntgen-Thoraxaufnahme sind allerdings begrenzt [41-43]. Zuweilen bilden sich erst im Verlauf der Erkrankung Infiltrate [41]. In einer Studie wiesen 21% der Patienten mit einer im Verlauf gesicherten Diagnose einer Pneumonie im initialen Röntgen Thorax Bild kein Infiltrat auf [41]. Zudem besteht bei leicht- bis mittelgradigen Pneumonien eine erhebliche Untersucherabhängigkeit hinsichtlich der Beurteilung von Infiltraten [44]. Bei stationären Patienten mit einer im Verlauf bestätigten Pneumonie, die initial kein radiologisches Korrelat hatten, ist die Letalität erhöht [45].

#### *Thorakaler Ultraschall*

Die sonografische Diagnose einer Pneumonie ist mit einer hohen Sensitivität und Spezifität möglich und besitzt im Zusammenhang mit der klinischen Untersuchung (vor allem der Auskultation) einen sehr guten Vorhersagewert [46]. Das Verfahren erlaubt zudem pleurale Prozesse zu erfassen (Pleuraerguss, Empyem) und im Verlauf zu beurteilen [46].

Die Vorteile der Thoraxsonografie bestehen in der breiten Verfügbarkeit, der Nichtinvasivität bzw. fehlenden Strahlenbelastung sowie der beliebigen Wiederholbarkeit. Nachteile sind die begrenzte Eindringtiefe des Schalls im Thorax, so dass zentrale Infiltrationen nicht erfasst werden können, sowie die noch geringe Erfahrung der meisten Behandler in der Thoraxsonographie. Ebenso schließt eine negative Thoraxsonographie eine Pneumonie nicht aus. Die Durchführung einer Thoraxsonografie kann daher alternativ zum Röntgenbild nur zum Einsatz kommen, wenn ein Röntgenthorax nicht zeitnah verfügbar ist.

#### **4.1.4 Fallfindung der ambulant erworbene Pneumonie im Bereich der Primärversorgung**

Atemwegsinfektionen sind einer der häufigsten Gründe für Arzt-Patientenkontakte. Zudem sind sie eine der wichtigsten Indikationen für die Verschreibung einer antimikrobiellen Therapie im ambulanten Bereich. Die Herausforderung besteht in der Differenzierung von Patienten mit tiefen Atemwegsinfektionen, die keine antimikrobielle Therapie benötigen, von solchen, die so rasch wie möglich antimikrobiell behandelt werden sollten.

Klinisch hat sich eine solche Unterscheidung nicht selten als sehr schwierig bis unmöglich erwiesen, wenn eine Röntgenthorax-Aufnahme nicht zeitgerecht oder gar nicht angefertigt werden kann. Biomarker können in dieser Situation eine wichtige Rolle spielen. Zwei differente Ansätze unter Einschluß von Biomarkern sind klinisch untersucht worden:

- a) die Differentialdiagnose tiefe Atemwegsinfektion versus Pneumonie; hier besteht der Anspruch, die Validität der Diagnose Pneumonie durch Biomarker zu verbessern.

Während in einer älteren Metaanalyse eine schlechte Prädiktion einer radiologisch gesicherten Pneumonie durch CRP gefunden wurde [47], zeigte sich in einer neueren prospektiven Studie im Setting der Primärversorgung für unterschiedliche Schwellenwerte eine gute bis befriedigende Korrelation von CRP- und PCT-Werten mit einer radiologisch nachgewiesenen Pneumonie. Allerdings waren die positiv prädiktiven Werte niedrig und die negativ prädiktiven Werte nicht besser als ca. 90% [48]. Ein systematisches Review konnte für CRP in der Diagnose einer Pneumonie nur begrenzte prädiktive Werte finden [49]. Im Setting einer Notfallaufnahme eines

Krankenhauses bzw. in populationsbezogenen Auswertungen erzielen CRP und PCT allgemein bessere Prädiktionen [50,51].

- b) Biomarker-gestützte Algorithmen, die von einer exakten Differentialdiagnose der tiefen Atemwegsinfektion vs Pneumonie absehen, vielmehr bestimmte Schwellenwerte als Empfehlung zum Verzicht bzw. Beginn einer antimikrobiellen Therapie angeben.

In zwei Metaanalysen konnte CRP die Anzahl der Verschreibungen antimikrobieller Therapien bei vergleichbarem Ausgang signifikant reduzieren [52,53]. Mehr Daten liegen für PCT vor, die auch eine höhere Effektivität des PCT in dieser Indikation anzuzeigen scheinen. In einer norddeutschen Studie unter Einschluss von 45 Praxen konnte unter Einsatz von PCT der Anteil an Patienten mit Verschreibung einer antimikrobiellen Medikation um 41,6% gesenkt werden [54]. Eine Metaanalyse konnte PCT als effektives Instrument zur Reduktion der Verschreibung antimikrobieller Therapien auch in der Primärversorgung bestätigen [55]. Bei der Interpretation dieser Daten muss immer berücksichtigt werden, dass die Vortest-Wahrscheinlichkeit über die prädiktive Potenz von Biomarkern entscheidet. Je weniger klinisch wahrscheinlich die Diagnose einer Pneumonie ist, desto geringere Aussagekraft hat die zusätzliche Bestimmung eines Biomarkers.

Voraussetzung für die Realisierbarkeit beider Ansätze in der ambulanten Praxis sind point of care Testverfahren (POCT), die die Bestimmung eines Biomarkers ohne relevante Zeitverzögerung erlauben. Diese sind zurzeit nur für CRP verfügbar.

#### **4.2 Wie wird der Schweregrad einer ambulant erworbenen Pneumonie erfasst?**

E4 Im Zentrum der initialen Risikostratifizierung (ambulant und in der Notaufnahme) zur Entscheidung über das Behandlungssetting steht die ärztliche Einschätzung des Patienten. Zur Identifikation von Patienten mit einem minimalen Letalitätsrisiko soll zur Ergänzung der klinischen Einschätzung die Verwendung des CRB-65 Scores (Tabelle 4) erfolgen. Dieser Score soll ergänzt werden durch:

- die Evaluation des funktionellen Status
- die klinische Evaluation potentiell instabiler Komorbiditäten
- die Messung der Oxygenierung

Starke Empfehlung, Evidenz B.

E5 In der Notaufnahme des Krankenhauses sollen Patienten, die einer intensivierten Therapie bedürfen, rasch identifiziert werden. Hierfür soll eine Evaluation der akuten Sepsis- oder Komorbiditäts-assoziierten Organdysfunktion erfolgen. Diese Evaluation soll die Erfassung der Minorkriterien der ATS / IDSA (Tab. 5) und individueller potentiell instabiler Komorbiditäten einschließen. Patienten mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung und/oder Vasopressortherapie (Majorriterien) sollen auf Intensivstation behandelt werden. Bei Patienten mit klinisch manifester Hypoperfusion soll eine initiale Laktatbestimmung erfolgen. Eine an den initialen Schweregrad der Organdysfunktion angepasste regelmäßige Re-evaluation soll bis zur klinischen Stabilität durchgeführt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.

Die objektive Erfassung des Schweregrades der ambulant erworbene Pneumonie ist ein zentrales Element im Management der Erkrankung. Dabei stehen einerseits die sichere Identifikation von Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko, andererseits die rasche Erkennung vital gefährdeter Patienten im Vordergrund. Hiervon abhängig werden sowohl Entscheidungen über das Therapiesetting als auch

über die adäquate antimikrobielle Therapie sowie eine ggf. erforderliche intensivierete Überwachung und Therapie getroffen.

Im Zentrum der Risikostratifizierung steht die ärztliche klinische Einschätzung des Patienten. Zusätzlich ist eine Objektivierung der individuellen Gefährdung mittels etablierter prognostischer Parameter erforderlich. Hierzu wurden in den letzten Jahren verschiedene klinische Scores evaluiert, validiert und ergänzt [13,56-62].

Unterschieden werden muss zwischen der Letalitätsprädiktion (Identifizierung von Patienten mit niedrigem Letalitätsrisiko, die sicher ambulant behandelt werden können) und der Risikoprädiktion (Identifikation von Patienten mit erhöhtem Letalitätsrisiko, die einer intensivierten Überwachung und Therapie in der Klinik bedürfen) [63,64].

#### **4.2.1 Letalitätsprädiktion: welcher Score bzw. welche zusätzlichen Parameter sind geeignet, ein geringes Letalitätsrisiko zu präzisieren?**

Als einfacher Score mit guter Prädiktion des Letalitätsrisikos hat sich der CRB-65-Index etabliert [13,56,61,65]. Er wird über die unkomplizierte Bestimmung von drei klinischen und einem anamnestischen Parameters gebildet und ist auch ambulant gut anwendbar. Der Score wird berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der in der Tabelle 4 aufgelisteten Kriterien.

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien
1) Atemfrequenz $\geq 30$ /min
2) diastolischer Blutdruck $\leq 60$ mm Hg oder systolischer Blutdruck $< 90$ mmHg
3) Bewusstseinstörung
4) Alter $\geq 65$ Jahre

Tab. 4: CRB-65-Index [13,56,61].

Der CRB-65-Index wurde in zahlreichen Studien und mehreren aktuellen Metaanalysen validiert [13,56,57,66-68] und zeigt eine gegenüber aufwendigeren Scores (CURB-65, PSI) vergleichbare Letalitätsprädiktion. Für Deutschland liegen Daten von CAPNETZ und für stationäre Patienten auch aus der externen Qualitätssicherung vor [13,56,65]. Bei einem Score von 0 betrug die Letalität unter Studienbedingungen bei ambulanten und stationären Patienten in der CAPNETZ-Kohorte 0%, bei 1-2 erfüllten Kriterien stieg die Letalität auf 6% und bei 3-4 erfüllten Kriterien auf 23% an [56]. Entsprechende Daten zur Versorgungssituation bei hospitalisierten Patienten aus der externen Qualitätssicherung zeigen eine ähnliche gute Diskrimination mit Letalitätsraten von 2% (0 Kriterien), 13% (1-2 Kriterien) und 34% (3-4 Kriterien) [13].

Dennoch hat der CRB-65 Score wichtige Limitationen. Es existieren keine prospektiven Interventionsstudien zu Entscheidungen über das Therapiesetting unter Verwendung des CRB-65 Scores. Ferner ist die Datenlage für ambulante Patienten schwächer [66,67,69]. Außerdem ist der prädiktive Wert des CRB-65-Index für eine niedrige Letalität bei älteren Patienten und/oder Pflegeheimbewohnern unzureichend [15]. Insbesondere in dieser Gruppe müssen daher weitere Kriterien zur Risikoprädiktion herangezogen werden.

a) wiederholt konnte gezeigt werden, dass in dieser Gruppe der funktionelle Status einen von klinischen Scores und dem Alter unabhängigen prognostischen Einfluss besitzt [15,70-72]. Als einfacher Parameter des funktionellen Status wurde in den Daten der externen Qualitätssicherung zur ambulant erworbenen Pneumonie in Deutschland die „chronische Bettlägerigkeit“ als stärkster unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausletalität identifiziert [15].

b) extrapulmonale Komorbiditäten wie insbesondere kardiale, aber auch zerebrovaskuläre, renale, onkologische und hepatische Erkrankungen oder ein Diabetes mellitus wurden ebenso als unabhängige Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf bei ambulant erworbenen Pneumonie gefunden [9,13,62,73-79]. Akute extrapulmonale Organdysfunktionen als Komplikation einer ambulant erworbene Pneumonie treten bei hospitalisierten Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes in 20-40% auf [80-83], sind häufiger bei Patienten mit Komorbiditäten sowie unabhängig mit der Letalität assoziiert [83]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der klinischen Evaluation potentiell instabiler Komorbiditäten im Rahmen der Risikoobjektivierung.

c) schließlich ist die Messung der Oxygenierung zur Identifizierung von Niedrigrisikopatienten mit geringem Mortalitätsrisiko von Bedeutung. Wiederholt wurde eine periphere Sauerstoffsättigung von > 90% als vom CRB-65-Index unabhängige Variable zur Optimierung des negativ prädiktiven Wertes der Vorhersage einer ungünstigen Prognose identifiziert [77-79,84,85]. Ambulant sollte daher zumindest eine Pulsoximetrie, in der Notaufnahme des Krankenhauses und insbesondere bei klinischen Zeichen der respiratorischen Insuffizienz eine Blutgasanalyse durchgeführt werden.

#### **4.2.2 Risikoprädiktion: welche Patienten haben ein erhöhtes Letalitätsrisiko und bedürfen einer intensivierten Überwachung bzw. Therapie?**

Die Risikoprädiktion hat zum Ziel, Patienten mit einem erhöhten Letalitätsrisiko zu identifizieren. Das Ziel ist dabei, entsprechend gefährdete Patienten einer intensivierten Überwachung und Therapie zuzuführen.

Das bisherige Konzept, den Schweregrad primär mit dem Ort der Behandlung (Notaufnahme, Intensivstation, Intermediärstation, Station mit / ohne Überwachung) zu verknüpfen, wird somit verlassen, da der Ort der Behandlung häufig durch lokale Ressourcen determiniert wird.

Das höchste Risiko akuter Organdysfunktionen findet sich in den ersten 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme [13,80,81,86,87]. Wichtigste frühe Komplikationen sind die akute respiratorische Insuffizienz und die Komorbiditäts- oder Sepsisbedingte akute extrapulmonale Organdysfunktion [13,60,80-83,86,87]. Aus der dynamischen Entwicklung der Sepsis-assoziierten Organdysfunktion ergibt sich außerdem die Notwendigkeit zur Reevaluation der Organfunktion bis zur objektiven klinischen Besserung [13,80,81,87].

Zunächst impliziert das Vorhandensein eines der sogenannten *Major-Kriterien*

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

eine akute Notfallsituation [88-96].

Für die Prädiktion von Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Notwendigkeit einer Intensivtherapie bzw. einer maschinellen Beatmung und/oder Katecholamintherapie ohne unmittelbar erforderliche Einleitung einer Organersatztherapie (d. h. ohne Majorkriterien) wurden in den letzten Jahren mehrere Scoresysteme entwickelt und in Studien evaluiert [59,60,88,97-104]. Den Scores gemeinsam ist die



Identifikation klinischer, laborchemischer und radiologischer Parameter der akuten Organdysfunktion, die in unterschiedlicher Zusammensetzung verwendet etwa ähnliche Prädiktionen erzielen. In Metaanalysen waren diese Scores dem CRB-65-Index in der Risikoprädiktion konsistent überlegen [59,98,105].

Die am besten validierten Parameter sind dabei die sogenannten *Minorkriterien* der ATS / IDSA aus dem Jahr 2007 [59,60,97,98,104-109](Tabelle 5).

Minorkriterien
1) Schwere akute respiratorische Insuffizienz ( $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg bzw. $\leq 7$ kPa bei Raumluft)
2) Atemfrequenz $\geq 30$ / Minute
3) Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
4) Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
5) Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
6) akutes Nierenversagen (Harnstoff-N $\geq 20$ mg/dL)
7) Leukopenie (Leukozyten $< 4000$ Zellen/mm <sup>3</sup> )
8) Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100.000$ Zellen/mm <sup>3</sup> )
9) Hypothermie (Körpertemperatur $< 36$ °C)

Tab. 5: Minorkriterien. Ein hohes Risiko der intensivmedizinischen Therapienotwendigkeit besteht, wenn  $> 2$  von 9 Minorkriterien vorhanden sind [59,60,97,98,104-109].

Eine aktuelle Metaanalyse zeigte für alle neun Parameter der Organdysfunktion eine Vorhersage der Notwendigkeit einer ITS-Aufnahme oder Organersatztherapie [60]. Bei  $> 2$  erfüllten Minor-Kriterien betragen Sensitivität und Spezifität für den Endpunkt Notwendigkeit maschinelle Beatmung und/oder Katecholamintherapie 79% bzw. 82% [60]. Eine aktuelle Studie konnte nach Einführung eines auf diesen Minor-Kriterien basierenden Management-Algorithmus in der Notaufnahme eine Reduktion der Letalität der identifizierten Hochrisikopatienten von 24% auf 6% nachweisen. [110].

Ob die Hinzunahme weiterer Parameter oder neuerer Biomarker (z. B. pH, Glukose, Proadrenomedullin, Copeptin, Kortisol) zu einer zusätzlichen und klinisch relevanten Verbesserung der Risikoprädiktion führen kann, ist bisher trotz vielversprechender Daten aus Beobachtungsstudien nicht belegt [60,64,111-116].

Potentiell instabile Komorbiditäten sollten strukturiert erfasst werden, um das individuelle Risiko extrapulmonaler Organdysfunktion einschätzen zu können. Insbesondere akute kardiale Komplikationen stellen bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung häufige, frühzeitig auftretende und prognoserelevante Ereignisse dar, welche ein intensiveres Monitoring und Management benötigen [73].

Bei Patienten mit manifester septischer Organdysfunktion oder septischem Schock ist der Verlauf des Laktats von Bedeutung für Prognose und Therapiesteuerung, sodass bei diesen Patienten eine initiale Bestimmung empfohlen wird [117,118].

#### 4.3 Welche Patienten können ambulant behandelt werden?

E6 Patienten, die nach klinischer Einschätzung des Arztes stabil erscheinen und auf die folgende Kriterien zutreffen: CRB-65 = 0, ausreichende Oxygenierung ( $\text{SaO}_2 > 90\%$ ) und fehlende

Hinweise auf instabile Komorbiditäten sollen ambulant behandelt werden, sofern keine Komplikationen vorliegen oder soziale Faktoren eine stationäre Aufnahme erforderlich machen. Für Patienten mit Residenz im Seniorenheim und / oder schlechter Funktionalität (Gruppe 1b) gelten zusätzliche Überlegungen (siehe 3.4), ebenso für Patienten mit palliativem Therapieziel (Gruppe 2). Starke Empfehlung, Evidenz A.

E7 Im Falle einer Entscheidung für eine ambulante Behandlung soll eine Reevaluation der Patienten nach 48 (-72) h erfolgen, da eine klinische Verschlechterung häufig in diesem Zeitrahmen eintritt. Starke Empfehlung, Evidenz B.

Wie ausgeführt, steht das klinische Urteil des behandelnden Arztes im Mittelpunkt der klinischen Risikoabschätzung. Als objektives Instrument der Schweregradeinschätzung, das eine Hilfe in der klinischen Einschätzung darstellen soll, wird der CRB-65 mit den ausgeführten Einschränkungen bzw. der erforderlichen zusätzlichen Berücksichtigung weiterer Parameter empfohlen (siehe 4.2.1.).

Zwar ist bislang nur der PSI in seiner Fähigkeit, Patienten zu identifizieren, die sicher ambulant behandelt werden können, prospektiv randomisiert validiert worden. Es konnte gezeigt werden, dass definierte Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie und einer PSI Klasse I und II in der Notaufnahme, die in der Folge ambulant behandelt wurden, sich hinsichtlich klinischer Heilung, stationärer Wiederaufnahmen und Letalität nicht von der Gruppe unterschieden, die mit diesem Score hospitalisiert wurden [119]. Dennoch wird der CRB-65 aufgrund seiner Einfachheit bevorzugt.

Patienten der Gruppe 1a mit einem CRB 65 Score = 0 können in der Regel ambulant behandelt werden. Im Falle einer ambulanten Therapie sollte eine Reevaluation nach 48 -72 Stunden erfolgen.

In einer britischen Studie zeigte sich, dass bei Patienten, die trotz eines niedrigen Risikoscores (CRB 65 0/1) stationär behandelt wurden, die Letalität erhöht war (6,7%). Die häufigsten Gründe für eine stationäre Aufnahme trotz niedrigen Risikoscores waren Hypoxämie (31,4%) und instabile Komorbiditäten (16,4%)[120]. In einer weiteren Studie zeigte sich die prognostische Risikoabschätzung bezüglich Mortalität beim CRB 65 mit zunehmendem Alter verschlechtert [121].

Kriterien, die eine stationäre Aufnahme eventuell trotz eines niedrigen Scores erforderlich machen können, müssen daher berücksichtigt werden. Zu diesen zählen:

- Hypoxämie / Sauerstoffpflichtigkeit
- Instabile Komorbiditäten
- Komplikationen (z. B. Pleuraerguss)
- Soziale Faktoren (z. B. fehlende häusliche Versorgung).

Für Patienten mit NHAP bzw. schlechter Funktionalität (Gruppe 1b) gelten zusätzliche Überlegungen. Die Letalitätsprädiktion des CRB-65 verschlechtert sich mit zunehmendem Alter. Bei Patienten mit NHAP diskriminiert der CRB-65 zwar weiterhin drei Risikogruppen, aufgrund der grundsätzlich hohen Letalität in dieser Gruppe aber keine Niedrigrisikoklasse mehr [88].

Zudem müssen eine Reihe von weiteren Bedingungen erfüllt sein, um eine ambulante Therapie durchführen zu können. Zu diesen gehören:

- eine ärztliche und pflegerische Betreuung (mindestens einmalige ärztliche Reevaluation nach 48-72 Stunden und Sicherstellung einer hinreichenden Versorgung)
- eine zuverlässige Medikamenten-applikation
- ggf. die Verfügbarkeit von Sauerstoff

- die Möglichkeit einer initial parenteralen Therapie, falls indiziert.

Für Patienten, bei denen sich ein palliatives Therapieziel ergibt, entscheiden die Erfordernisse der palliativen Therapie über das Therapiesetting (siehe Kapitel 9).

#### **4.4 Welche Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie stellen einen akuten Notfall dar und sollten entsprechend behandelt werden?**

E8 Alle Patienten der Gruppen 1a und 1b mit > 2 Minorkriterien oder mit einem Majorkriterium (invasive Beatmung oder systemische Hypotension mit Vasopressortherapie) sollen als akuter Notfall behandelt werden und bedürfen eines umgehenden intensivierten Managements.

Eine individualisierte rasche Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen sowie die umgehende Einleitung einer adäquaten initialen antimikrobiellen Therapie (möglichst innerhalb von einer Stunde) sollen bei diesen Patienten erfolgen. Die weitere Therapie der Sepsis soll sich an den Leitlinien zur Sepsis orientieren. Starke Empfehlung, Evidenz B.

Stationär behandelte Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie haben, selbst wenn keine Therapielimitation dokumentiert wurde, eine höhere Krankenhausletalität als im Krankenhaus angekommene Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt [13,15,122]. Aktuelle Daten der externen Qualitätssicherung aus Deutschland zeigen, dass 76% der im Krankenhaus verstorbenen Patienten (nach Ausschluss von Patienten aus Pflegeheimen oder mit vorbestehender Bettlägerigkeit) vor ihrem Tod keine Beatmungstherapie erhielten [123]. Bei diesen Patienten wurden seltener ein adäquates Monitoring der respiratorischen Funktion und eine kalkulierte antimikrobielle Therapie innerhalb der ersten 8 Stunden dokumentiert. Analog zeigen Daten aus den USA, dass bei Patienten mit akutem Herzstillstand im Rahmen einer Krankenhausbehandlung wegen Pneumonie nur etwa 50% dieser Ereignisse unter kardiovaskulärem Monitoring stattfanden [86]. Aus diesen Daten muss geschlossen werden, dass die ambulant erworbene Pneumonie als akut vital bedrohliche Erkrankung unterschätzt wird.

Alle Patienten mit akuter Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung oder Vasopressortherapie (Majorkriterien) stellen einen Notfall dar und bedürfen eines umgehenden intensivmedizinischen Managements zur Sicherung der Organfunktion [88-96]. Aber auch Patienten mit manifester systemischer Hypotension ohne sofortige klinische Notwendigkeit einer Vasopressortherapie sowie Patienten mit > 2 Minorkriterien sind akut vital gefährdet und profitieren nachweislich von einer frühzeitigen intensiven Therapie [59,60,110,124,125]. Es wurde wiederholt gezeigt, dass eine verspätete intensivmedizinische Betreuung auch bei schweren Pneumonien ohne unmittelbare Indikation zur Organersatztherapie mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist [87,104,124,126].

Pneumoniespezifisch spielt die akute respiratorische Insuffizienz als Organdysfunktion eine besondere Rolle [60,80,83,104]. Eine verzögerte Evaluation der Oxygenierung ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [127]. Eine frühe Erkennung und wiederholte Evaluation der respiratorischen Funktion sind daher erforderlich.

Bei Patienten mit Pneumonie und schwerer Sepsis sind eine Leitlinien-gerechte Volumentherapie sowie die umgehende Einleitung einer kalkulierten intravenösen antimikrobiellen Therapie mit breitem Spektrum nach den Empfehlungen bei schwerer Pneumonie von gesicherter prognostischer Bedeutung (siehe Kapitel 5.5) [90-93,95,110,124,125,128,129]. Es wird auf die aktuelle deutsche Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie verwiesen [130].

Genauere Zeitfenster für Notfallinterventionen bei ambulant erworbener Pneumonie wurden bisher nicht definiert. Eine Orientierung geben Studien und resultierende Leitlinienempfehlungen zur Sepsis [92]. Die Einleitung einer adäquaten Antibiotikatherapie sollte bei diesen Patienten schnellstmöglich (bei der schweren Sepsis mit Organversagen und beim septischen Schock idealerweise innerhalb der ersten Stunde), d. h. direkt nach Abnahme von Blutkulturen ohne Verzögerung durch weitere diagnostische Maßnahmen erfolgen [90,91,95,125,131]. Die aktuellen internationalen und nationalen Sepsisleitlinien empfehlen die Implementierung sogenannter Sepsisbündel für das Management dieser Patienten (Tab. 6)[92,93]. Als zentrale Maßnahmen sollen die Einleitung eines raschen Volumenmanagements und einer adäquaten kalkulierten antimikrobiellen Therapie innerhalb von einer Stunde sowie eine Erfolgskontrolle und ggf. der Beginn einer Vasopressortherapie bei persistierender Hypotension innerhalb der ersten sechs Stunden abgeschlossen sein (siehe Kapitel 5.5). Eine Reihe von aktuellen Studien sowie eine Metaanalyse zeigten, dass ein konsequentes Umsetzen dieser Bündel mit einer signifikant geringeren Sepsissterblichkeit einhergeht [110,128,129,132-137]. Auch in Deutschland konnte durch Implementierung einer strukturierten Diagnostik und eines adäquaten Sepsismanagements in der Notaufnahme bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie die Prognose verbessert werden [132].

<b>Sepsisbündel</b>	
Schnellstmöglich abgeschlossen innerhalb von 3 Stunden	Abgeschlossen innerhalb von 6 Stunden
Laktatbestimmung	Gabe von Vasopressoren, wenn kein Ansprechen auf Volumengabe
Entnahme von Blutkulturen	Wiederholung der Laktatmessung, wenn initial erhöhte Werte
Intravenöse Gabe einer adäquaten Breitspektrum-Antibiotikatherapie (möglichst innerhalb der ersten Stunde)	
Bei arterieller Hypotension oder Laktaterhöhung rasche intravenöse Gabe von Kristalloiden	

Tab. 6: Sepsisbündel (modifiziert nach [90,92,110,125]).

Das hier eingeführte Konzept der Pneumonie als Notfall [139] trägt folgenden Tatsachen Rechnung:

- a) die Letalität bei Patienten mit Schweregradkriterien, die eine Hospitalisation begründen, ist hoch (ca. 8% in den CRB-65 Klassen 1-2 bzw. 25-30% in den CRB-65 Klassen 3-4),
- b) nicht alle hospitalisierten Patienten mit schwerer Pneumonie (Kriterien: Notwendigkeit einer Beatmung und/oder der Gabe von Vasopressoren) erfüllen diese Kriterien bereits bei Aufnahme. Vielmehr kann sich ein solcher Notfall innerhalb von 3-7 Tagen entwickeln; gerade bei den Patienten mit Entwicklung einer schweren Pneumonie im Verlauf ist die Letalität am höchsten [110,104],
- c) das Letalitätsrisiko der ambulant erworbenen Pneumonie wird unterschätzt,
- d) die Möglichkeit einer Reduktion der Letalität durch die Erkennung und Behandlung von Patienten mit Schweregradkriterien bzw. Organdysfunktion ist belegt [110].

#### **4.5 Welche zusätzlichen Patienten sollten eine intensivierete Überwachung bzw. Therapie erhalten?**

E9 Patienten der Gruppen 1a und 1b mit instabilen Komorbiditäten oder  $\geq 1$  Minorkriterien sollen intensiviert überwacht werden. Dazu sollen Vitalparameter und Organfunktion bis zur klinischen Stabilität regelmäßig reevaluiert werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.

Wie oben ausgeführt besteht für Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und instabilen Komorbiditäten ein erhöhtes Letalitätsrisiko (siehe 4.2.1). Auch Patienten mit Minorkriterien, welche die obengenannten Kriterien für eine ambulant erworbene Pneumonie als Notfallkrankung (Majorkriterien oder systemische Hypotension oder Präsenz von  $> 2$  Minorkriterien) nicht erfüllen, tragen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei Patienten, welche aufgrund fehlender initialer Indikation einer direkten Verlegung auf Intensivstation erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes intensivpflichtig wurden, ein Anstieg der Minorkriterien von im Mittel 2 auf 4 zu verzeichnen war. Diese Patienten wiesen eine signifikant erhöhte Letalität (51% vs. 20%) im Vergleich zu denen auf, welche direkt intensivmedizinisch betreut wurden [87].

Es lassen sich demnach zusätzlich zwei Patientengruppen definieren, welche einer intensivierten Überwachung und Therapie im Krankenhaus bedürfen, ohne dass die Kriterien einer Pneumonie als Notfall erfüllt wären [60,73,125,127,131,132].

- Patienten mit instabilen oder potentiell dekompensierenden Komorbiditäten und
- Patienten mit  $\geq 1$  Minorkriterien

#### **4.6 Welches Monitoring ist bei Patienten angezeigt, die einer intensivierten Überwachung bedürfen?**

E10 Über das (selbstverständliche) Monitoring von Patienten mit Notwendigkeit einer Beatmung und/oder einer Vasopressortherapie hinaus sollen alle hospitalisierten Patienten mit Schweregradkriterien nach CRB-65, akuter bzw. akut-auf chronischer respiratorischer Insuffizienz und/oder dekompensierter Komorbidität, sofern sie keiner begründeten und konsentierten Limitation des Therapieziels unterliegen, ein Monitoring der Vitalparameter und der Organfunktionen erhalten. Starke Empfehlung, Evidenz B.

E11 Insbesondere alle Patienten mit kardialer Komorbidität sollen ein symptombezogenes kardiales Monitoring erhalten. Starke Empfehlung, Evidenz B.

E12 Bei allen Patienten soll auf Pneumonie-assoziierte Komplikationen geachtet werden (komplizierter parapneumonischer Erguss bzw. Empyem, Abszess). Starke Empfehlung, Evidenz B.

##### **4.6.1 Evaluation des Pneumonieverlaufs**

Eine intensivierete Überwachung kann, abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, entweder auf einer intermediate care Station (IMC) oder personell und technisch dafür ausgestatteten Station erfolgen (geeignete Überwachungsoptionen bis hin zur kontinuierlichen Monitorisierung oder Telemetrie).

Eine intensivierete Überwachung sollte mindestens eine tägliche Evaluation der Vitalparameter (Oxymetrie, Atemfrequenz, Blutdruck, Herzfrequenz, Temperatur, Bewusstseins-Status) umfassen, zudem eine Evaluation der Organfunktionen.

Die klinische Prüfung der Vitalparameter sollte an Tag 3-4 durch eine Bestimmung des CRP oder des PCT ergänzt werden. Ein Abfall eines dieser Werte ist ein guter Prädiktor für ein klinisches Ansprechen (siehe Kapitel 6.1).

Die Dauer der intensivierten Überwachung hängt wesentlich von der Zeit bis zum klinischen Ansprechen ab, muss jedoch klinisch entschieden werden. Eine intensivierte Überwachung sollte in der Regel 72 Stunden betragen, bei anhaltend instabilem Zustand oder dekompensierten Komorbiditäten ggf. auch länger.

#### **4.6.2 Evaluation der Organfunktion**

Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie finden sich bei ca. 25% der Patienten kardiale Rhythmusstörungen, Myokardischämien und/oder die Entwicklung einer manifesten Herzinsuffizienz. In 50% der Fälle geschieht dies innerhalb der ersten 24 Stunden nach stationärer Aufnahme [73]. Eine Pneumonie ist zudem neben kardiovaskulären Erkrankungen auch ein Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse [140].

Alle Patienten mit kardialer Komorbidität sollten daher insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung ein symptombezogenes kardiales Monitoring erhalten. Dies beinhaltet bei Aufnahme ein Ruhe-EKG, ggf. auch die Bestimmung des BNP/NT - proBNP. Im Falle eines pathologischen EKGs und/oder eines deutlich erhöhten BNP/NT-proBNP sollte ein intensiviertes Monitoring der Kreislaufparameter (mindestens Blutdruck- und Pulsmessungen in definierten engmaschigen Abständen) und eine weitergehende kardiologische Abklärung erwogen werden. Nur bei klinischem Hinweis auf ein akutes Koronarsyndrom sollte eine Troponin-Bestimmung erfolgen.

Bei Patienten mit anderen relevanten Komorbiditäten (z. B. Diabetes, COPD, chronische Nieren-, Leberinsuffizienz, ZNS-Erkrankungen) sollte täglich klinisch auf Anzeichen einer Dekompensation der Komorbidität geachtet werden. Eine Hyperglykämie ist ein Prädiktor für eine erhöhte Letalität, unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus bekannt ist [111]. Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus kann es zu einer Hyperglykämie kommen, es kann sich aber auch eine ebenfalls prognostisch ungünstige Hypoglykämie entwickeln. Daher sollte bei Aufnahme der Blutzucker bestimmt werden. Bei Hyperglykämie, Hypoglykämie oder bekanntem Diabetes mellitus sollte im weiteren Verlauf ein tägliches Monitoring des Blutzuckers durchgeführt werden.

Auf eine akute oder akut-auf-chronische Niereninsuffizienz ist zu achten. Deshalb sollte bei Aufnahme im Labor das Kreatinin und die GFR bestimmt werden. Eine Verlaufskontrolle der Nierenfunktion nach 3-4 Tagen wird empfohlen.

Ebenso kann sich eine chronische Leberinsuffizienz verschlechtern. Deshalb sollten bei Aufnahme im Labor die Transaminasen und Cholestaseparameter bestimmt werden. Eine Verlaufskontrolle nach 3-4 Tagen ist angezeigt. Ein Anstieg der Transaminasen kann im Rahmen der Pneumonie entstanden oder Folge der Toxizität antimikrobieller Substanzen sein. Die Lebertoxizität der Clavulansäure entwickelt sich nicht selten erst nach Abschluss der Therapie, gelegentlich sogar nach mehreren Wochen.

#### **4.6.3 Evaluation von Pneumonie-Komplikationen**

Bei allen Patienten soll auf Pneumonie-assoziierte Komplikationen geachtet werden, vor allem auf einen komplizierten parapneumonischen Erguss, ein Pleuraempyem sowie einen Lungenabszess. Bei Angabe eines pleuritischen Schmerzes, einer fehlenden Besserung des Allgemeinzustandes, zunehmender Luftnot oder anhaltend erhöhter Temperatur bzw. Fieber sollte die Ausbildung eines

komplizierten Pleuraergusses bzw. eines Pleuraempyems ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 7).

#### **4.7 Welche mikrobiologische Diagnostik soll bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie durchgeführt werden?**

- E13 Bei Patienten mit leichtgradigen, ambulant behandelbaren Pneumonien ist eine mikrobiologische Diagnostik im Regelfall nicht erforderlich. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E14 Bei allen wegen einer mittelschweren bis schweren Pneumonie hospitalisierten Patienten der Gruppen 1a und 1b soll eine Erregerdiagnostik erfolgen. Diese soll umfassen:
1. mindestens zwei Blutkulturröhrchen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
  2. einen Urin-Antigentest auf Legionellen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
  3. adäquates Sputum, das innerhalb von 2-4 Stunden für Gramfärbung und Kultur verarbeitet werden soll. Ist dies nicht möglich, soll eine Sputumuntersuchung unterlassen werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E15 Der Urinantigentest auf Pneumokokken kann zur Detektion einer Pneumonie durch Pneumokokken sowie ggf. zur Therapiefokussierung verwendet werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C.
- E16 Molekulare Detektionsverfahren zum gleichzeitigen Nachweis von mehreren bakteriellen (z. B. *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) oder viralen Erregern (z. B. Influenza A/B, Parainfluenza, Rhinovirus, Adenovirus) d. h. sogenannte Multiplextests sollen nicht routinemäßig eingesetzt werden. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E17 Bei Vorliegen entsprechender epidemiologischer Hinweise (Saison, Epidemie und Pandemie) sollte eine NAT (nuclear acid amplification) auf Influenza A/B durchgeführt werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

Grundsätzlich haben sich in den vergangenen Jahren keine wesentlichen Änderungen des Keimspektrums bei ambulant erworbener Pneumonie in Deutschland, Österreich und der Schweiz ergeben [19]. Auch Befürchtungen, dass sich aufgrund der Altersstruktur der Patienten und der Resistenzentwicklung bei den Bakterien eine Verschiebung zum deutlich häufigeren Nachweis von multiresistenten Erregern (MRE) ergeben könnte, haben sich bisher nicht bewahrheitet. Insofern bedürfen auch die diagnostischen Strategien keiner grundlegenden Änderung. Dennoch werden auch Empfehlungen ausgesprochen, die die frühe Erkennung multiresistenter Erreger zum Ziel haben (siehe 5.1.3).

Verschiedene Beispiele der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass durchaus mit Häufungen von ambulant erworbenen Pneumonien gerechnet werden muss. So gab es 2013 in Deutschland einen großen Ausbruch mit *Legionella pneumophila* in Warstein, vorher einen in Ulm [141]. In 2007 bis 2010 trat in den Niederlanden der größte bisher beschriebene Ausbruch mit *Coxiella burnetii* auf [142]. Die Beispiele zeigen, dass für die Erkennung von Epidemien eine erhöhte Wachsamkeit gegenüber Häufungen von Pneumonien notwendig ist.

Für Patienten mit leichtgradiger Pneumonie liegen Arbeiten vor, die eine regional unterschiedliche Prävalenz von ursächlichen Erregern dokumentieren [143,144], dabei bleibt *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger, gefolgt von *Mycoplasma pneumoniae* und Viren. Da die Komplikations- und Letalitätssrate sehr gering sind, andererseits bei ambulanten Patienten es selbst unter

Studienbedingungen in mindestens 40% nicht gelingt, die Ätiologie zu sichern und die zur Erregerdiagnostik notwendigen Verfahren aufwändig und teuer sind (Sputum- und Blutkulturen sind häufig schwierig zu gewinnen und nur molekulare Verfahren können die hier häufigeren Erreger sichern), ist es vertretbar, im Regelfall bei leichten, ambulant behandelten Pneumonien auf eine Erregerdiagnostik zu verzichten.

Aufgrund häufigerer Komplikationen und erhöhter Letalität von hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sollte bei diesen eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt werden.

Blutkulturen sind insgesamt bei etwa 10% aller mit ambulant erworbener Pneumonie hospitalisierten Patienten positiv [145,146]; im Falle von Pneumonien mit *S. pneumoniae* ist mit Raten bis zu 38% zu rechnen [147,148]. Weiterhin können bakteriämische Pneumonien mit einer schlechteren Prognose verbunden sein [149], so dass eine positive Blutkultur Anlass für eine intensivierete Überwachung sein kann. Auch bei älteren Patienten [150] und bei einer Pneumonie durch Enterobakterien ist die Blutkultur häufiger positiv [150,151]. Außerdem stellt der Erregernachweis in der Blutkultur den sichersten ätiologischen Beweis dar.

Der Urin-Antigentest auf Legionellen detektiert mit einer Sensitivität von etwa 75% und einer Spezifität von 99-100% [152] eine Legionelleninfektion durch *Legionella pneumophila* der häufigen Serogruppen. Wenn aufgrund der epidemiologischen Situation auch mit anderen Spezies bzw. Serogruppen gerechnet wird, sollte zusätzlich die NAT aus respiratorischen Materialien durchgeführt werden sowie ein kultureller Nachweis erfolgen [153].

Obgleich die Wertigkeit der mikroskopischen und kulturellen Untersuchung von Sputum häufiger kritisch beurteilt wurde [154,155] zeigen andere Studien, dass bei Einhaltung aller Qualitätskriterien (Vorwiegen von Granulozyten, wenig bis keine Plattenepithelien) die Ergebnisse der Untersuchung für die gezielte Therapie leitend sein können [156-158], wobei insbesondere *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* gut erkannt werden [157]. Zur Beurteilung des Ergebnisses einer Sputumuntersuchung werden die vom Labor mitgeteilten Qualitätsparameter herangezogen. Proben mit mehr als 25 Granulozyten und weniger als 10 (-25) Plattenepithelzellen pro Gesichtsfeld bei 80-100-facher Vergrößerung erfüllen die Qualitätskriterien für eine Sputumkultur und weisen auf nur geringe Speichelbeimengungen hin [159,160].

Sofern invasive Methoden verfügbar sind und im Einzelfall indiziert erscheinen, ist alternativ zum Sputum die Gewinnung eines Tracheobronchialsekretes oder einer bronchoalveolären Lavage (BAL) möglich [160]. Auch für die Aussagekraft dieser Materialien ist die Präanalytik von entscheidender Bedeutung [160]. Für die mikrobiologischen Verfahren und die Interpretation wird auf andere Leitlinien verwiesen [160].

Es ist wichtig festzuhalten, dass einige Mikroorganismen wie vergürnende (viridans) Streptokokken, Neisserien, Corynebakterien und *Staphylococcus epidermidis* typische Bestandteile der Normalflora sind. *Staphylococcus aureus* ist bei 20% aller Menschen asymptomatischer Besiedler des Nasenraumes und wird deshalb häufig in Sputa nachgewiesen; sein Nachweis erfordert eine kritische Wertung des Untersuchungsergebnisses. Als ursächliche Erreger sind *Staphylococcus aureus* anzunehmen, wenn das Sputum die Qualitätskriterien erfüllt (Vorwiegen von Granulozyten, wenig bis keine Plattenepithelien) sowie den Erreger in Reinkultur zeigt. Auch der Nachweis gramnegativer Stäbchen (Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*) kann zwar in seltenen Fällen den Erregernachweis darstellen, ist häufiger aber auf eine Besiedlung zurückzuführen, insbesondere nach



vorhergehender antimikrobieller Vortherapie [161]. Die Wertung von Erregern ambulant erworbener Pneumonien ist in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Häufige und mögliche Erreger	Seltene Erreger	Keine Erreger
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enterobakterien (<i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>)</li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vergrünend wachsende Streptokokken</li> <li>- <i>Staphylococcus epidermidis</i> und andere koagulase-negative Staphylokokken</li> <li>- Enterokokken</li> <li>- Corynebakterien</li> <li>- Neisserien (außer (sehr selten) <i>N.meningitidis</i>)</li> <li>- <i>Haemophilus</i> spp. (außer <i>H. influenzae</i>)*</li> <li>- <i>Candida</i> spp.</li> </ul>

Tab. 7: Interpretation von Sputumkulturen. Häufige und seltene Erreger ambulant erworbener Pneumonien bei Diagnostik aus dem Sputum. \**H. parainfluenzae* kann in seltenen Fällen Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie sein.

Der Urin-Antigentest auf Pneumokokken detektiert eine Infektion mit diesen Mikroorganismen mit einer Sensitivität von 67-82% und einer Spezifität von etwa 97% [162,163], wobei allerdings Risikofaktoren für einen falsch positiven Ausfall (vor allem COPD) zu beachten sind [164,165]. Der Test kann damit Grundlage für eine Fokussierung der Therapie sein.

#### 4.7.1 Sollen molekulare Multiplexverfahren für die Diagnostik einer ambulant erworbenen Pneumonie in der Routinediagnostik eingesetzt werden?

Obwohl verschiedene auch kommerzielle Beschreibungen von molekularen Verfahren zum Nachweis einzelner oder mehrerer Erreger bei Pneumonien vorliegen und obwohl die Nachweisrate möglicher Pneumonieerreger durch diese Verfahren bis auf ca. 90% steigen kann, sind die Ergebnisse mit einer häufig unklaren Validität behaftet, da asymptomatische Besiedlungen vorkommen und in vielen Verfahren Mehrfachnachweise unterschiedlicher Erreger durchaus häufig sind [147,166,167]. Zudem werden positive Ergebnisse bei Patienten mit und ohne ambulant erworbener Pneumonie manchmal ähnlich häufig gefunden (35 versus 25% [168]). Zwischen Tests verschiedener Hersteller sind diskordante Ergebnisse zudem nicht selten [169]. Der Einfluss verschiedener viraler Infektionen auf das Gesamtergebnis scheint jedoch eher gering zu sein [170]. Damit trägt die Diagnostik mit multiplen molekularen Verfahren derzeit nicht relevant zu Diagnose und Therapie bei.

#### 4.7.2 Welche Verfahren sollen beim Verdacht auf virale, ungewöhnliche und spezielle Erreger verwendet werden?

Ergibt die Anamnese einen Hinweis auf andere als die typischerweise erfassten Erreger, stehen verschiedene, spezielle Verfahren zur Verfügung, die eine diagnostische Klärung herbeiführen können. Eine Übersicht der speziellen Verfahren ist in der Tabelle 8 zusammengestellt.

Erreger	Typische Anamnese	Verfahren	Referenz
<b>Bakterien</b>			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	junger Patient, ambulant, manchmal Ausbrüche, epidemiologische Situation	NAT * Serologie (IgM)	[171]
<i>Legionella pneumophila</i>	epidemiologische Situation, Reisen mit Hotelaufenthalt	Urinantigen NAT	siehe Text
<i>Chlamydothila psittaci</i>	Tierkontakt (Papageien, Sittiche, Tauben)	NAT Serologie	[160]
<i>Coxiella burnetii</i>	epidemiologische Situation, Tier (Schaf) Kontakte	NAT Serologie	[172]
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Reisen nach Südostasien (Meliodose)	Kultur	[160]
<b>Respiratorische Viren</b>			
Influenza A/B	epidemiologische Situation (Saison, Epidemie, Pandemie)	NAT	siehe Text
Parainfluenzaviren Adenoviren RSV	epidemiologische Situation	NAT	siehe Text
Mers-Coronavirus	epidemiologische Situation, Kontakt zu Infizierten	NAT, in der Regel in spezialisierten Zentren	[173]
<b>Pilze</b>			
Coccidioidomykose ( <i>Coccidioidis immitis</i> )	Aufenthalt in trockenen Zonen/Regionen der südl. USA, Mittel und Südamerika	kulturell unter S3-Sicherheitsbedingungen Serologie NAT	[174]
Histoplasmose ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )	Aufenthalt in gefährdeten Regionen der USA (Ohio, entlang der Flüsse Mississippi und Missouri und St. Lawrence river) und Mittelamerika.	kulturell Serologie NAT	[175,176]
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	endemisch auf Vancouver Island; gehäuft im Nordwesten der USA, in Australien, Südamerika, China	kulturell Antigen-Test NAT	[177]

Tab. 8: Typische Anamnese und diagnostische Verfahren für den Nachweis besonderer Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie. NAT = nucleic acid amplification. Die geographischen Angaben gelten aktuell, können sich grundsätzlich aber ändern. Sie sind daher beispielhaft aufzufassen.

Influenzaviren sind die wichtigsten häufigeren Erreger, die mit den üblichen Verfahren nicht erfasst werden. Diese sollen bei Vorliegen entsprechender Hinweise (epidemiologische Situation, Ausbrüche) gesucht werden. Der klassische Antigentest auf Influenza weist geringe Sensitivitäten von 29-59%

[178] bzw. 62% in einer Metaanalyse [179] bei hoher Spezifität (> 99%) auf. Neuere Tests erreichen Sensitivitäten von bis zu 80% [180,181], jedoch auch mit deutlich niedrigeren Sensitivitäten bei Influenza B. Die Schnelltests können damit nur im positiven Fall hilfreich sein, im negativen Fall muss eine NAT angeschlossen werden. NAT-basierte Verfahren liefern höhere Sensitivitäten, erfassen auch Influenza B und müssen keinesfalls deutlich langsamer sein [182-184].

#### **4.8 Welche Differentialdiagnose ist initial zu erwägen?**

E18 Bei allen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sollen Differentialdiagnosen bzw. zusätzliche Diagnosen erwogen werden, insbesondere Konditionen mit Überwässerung, Aspirationen und nicht-infektiösen Infiltraten (Lungenembolie, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenkarzinom, etc.). Starke Empfehlung, Evidenz B.

Die unspezifische klinische Präsentation, nicht selten auch die Oligosymptomatik machen es erforderlich, eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit überlappender Symptomatik zu treffen.

##### **4.8.1 Herzerkrankungen**

Eine Pneumonie ist von einer kardialen Dekompensation mit pulmonalen Infiltraten bei pulmonal-venöser Stauung abzugrenzen. Nicht selten liegen auch beide Konditionen gemeinsam vor. Eine Linksherzdekompensation sollte vor allem bei Patienten erwogen werden mit einem Alter > 65 Jahre, Orthopnoe und einer Vorgeschichte von akutem Myokardinfarkt, arterieller Hypertonie oder Vorhofflimmern [73]. Eine Laborbestimmung mit Nachweis eines Normalwertes des Brain Natriuretic Peptide (BNP <40 pg/mL) oder NT pro-BNP (<150 pg/mg) macht eine Linksherzdekompensation unwahrscheinlich. Bei kardialer Dekompensation sollte eine Diagnostik mittels 12-Kanal-EKG erfolgen, im Weiteren entsprechend den gültigen kardiologischen Leitlinien.

##### **4.8.2 Nierenerkrankungen**

Ein pulmonales Infiltrat kann auch durch eine Überwässerung im Rahmen einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz oder eine Lungenbeteiligung im Rahmen eines pulmorenalen Syndroms bei Vaskulitis/Kollagenose verursacht werden [185]. Zudem ist das akute Nierenversagen auf der Grundlage der Pneumonie mit schwerer Sepsis zu differenzieren. Deshalb sollte ein Urinstatus, ggf. Urinsediment sowie die Nierenfunktion laborchemisch durch Bestimmung des Serum-Kreatinins bzw. der GFR bestimmt werden. Bei Hinweisen auf ein Nierenversagen sollte dessen Ursache weiter abgeklärt werden.

##### **4.8.3 Aspirations-Pneumonie**

Eine Aspirations-Pneumonie sollte erwogen werden bei Patienten mit Bewußtseinstrübung (z. B. Alkoholismus, Substanzabusus), eingeschränkter Funktionalität und Schluckstörungen bzw. neurologischen Erkrankungen (siehe Kapitel 8).

##### **4.8.4 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung**

Die Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) als Ursache der Symptomatik sollte erwogen werden bei Patienten, bei denen eine COPD bekannt ist oder die schon zuvor die Symptome einer COPD aufwiesen. Dies sind vor allem Patienten mit einem chronisch persistierendem Husten bzw. Auswurf und mindestens zwei der folgenden Symptome: Dyspnoe,

obstruktive Nebengeräusche und Raucher-Anamnese. Bei diesen Patienten sollte eine Lungenfunktionsdiagnostik erfolgen. Eine akute Zunahme der Obstruktion kann auch durch die Pneumonie selbst bedingt sein.

#### **4.8.5 Lungenembolie**

Eine Lungenembolie sollte erwogen werden bei Patienten mit Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, einer Vorgeschichte thromboembolischer Erkrankungen, Immobilisation in den letzten vier Wochen oder einer malignen Grunderkrankung. Insbesondere sollte an eine Lungenembolie gedacht werden, wenn das Ausmaß der Dyspnoe dysproportional zum Ausmaß der pulmonalen Infiltrate erscheint. Diagnostisches Mittel der Wahl ist die Angio-CT. Ein Lungeninfarkt lässt sich von pneumonischen Infiltraten durch die typische Lage und Form (peripher und pleuraständig) sowie den Nachweis der Embolie des zuführenden Gefäßes unterscheiden.

#### **4.8.6 Strukturelle Lungenerkrankungen**

Interstitielle Lungenerkrankungen können eine der Pneumonie ähnliche Symptomatik zeigen. Die Chronizität der Symptomatik kann ein Hinweis für das Vorliegen dieser Erkrankungen sein. Ebenso kann eine Pneumonie eine Komplikation interstitieller Lungenerkrankungen darstellen. Dies gilt insbesondere für die akute Exazerbation der idiopathische Lungenfibrose (IPF), der unter anderem eine Pneumonie zugrundeliegen kann.

Die Differentialdiagnose ist weit und umfasst vor allem: kryptogen organisierende Pneumonie (COP), idiopathische Lungenfibrose (IPF), exogen-allergische Alveolitis, Sarkoidose, aber auch Histiocytosis X, eosinophile Pneumonien sowie Lungenbeteiligungen im Rahmen von Kollagenosen, Vaskulitiden oder rheumatischen Erkrankungen und Medikamentös induzierte Alveolitiden (z. B. Amiodaron, Methotrexat). Wird an eine interstitielle Lungenerkrankung gedacht, ist eine CT des Thorax angezeigt. Hinweisend auf eine nicht-infektiöse Ursache eines pulmonalen Infiltrates sind ein schleichender Beginn, normale Leukozytenzahl, Eosinophilie oder extrapulmonale Manifestationen.

#### **4.8.7 Maligne Lungenerkrankungen**

Es ist auch an maligne Erkrankungen zu denken. Hierbei spielen vor allem aufgrund der Ähnlichkeit des Röntgenbildes mit Pneumonien das bronchoalveoläre Karzinom, die Lymphangiosis carcinomatosa sowie maligne Lymphome eine Rolle. Auch an eine poststenotische Pneumonie bei zentral sitzendem Lungen-Karzinom sollte gedacht werden.

### **4.9 Welche Untersuchungen sind erforderlich, um das Therapieansprechen zu überprüfen?**

- E19 Zur Erfassung eines Therapieansprechens bei hospitalisierten Patienten sollen folgende Kriterien gelten: klinische Untersuchung mit Bestimmung der Stabilitätskriterien, Bestimmung des CRP oder PCT nach 3-4 Tagen, ggf. Sonographie des Thorax bei Vorliegen eines Pleuraergusses zur Beurteilung der Ergussdynamik. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E20 Eine kurzfristige Röntgen-Thoraxaufnahme im Verlauf ist bei klinischem Ansprechen nicht routinemäßig indiziert. Schwache Empfehlung, Evidenz C.
- E21 Eine Röntgen-Thoraxaufnahme im Verlauf nach Abschluss der Therapie sollte bei Rauchern, älteren Patienten (> 65 Jahre) bzw. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen zum

Ausschluss von nicht-infektiösen Verschattungen (z. B. Lungenkarzinom) durchgeführt werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

E22 Wenn eine Röntgen-Thoraxaufnahme bei klinischem Ansprechen im Verlauf erfolgt, sollte sie frühestens 2 Wochen nach Ende der antimikrobiellen Therapie durchgeführt werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

Die wesentlichen Massnahmen zur Überprüfung des Therapieansprechens sind (1) die Evaluation der Besserung der klinischen Symptomatik, (2) die regelmäßige Bestimmung der klinischen Stabilitätskriterien und (3) der Nachweis des Abfalls der inflammatorischen Parameter.

#### 4.9.1 Klinik und klinische Stabilitätskriterien

Die definierten Zeichen der klinischen Stabilität sind in Tabelle 9 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 6 [186]).

Zeichen der klinischen Stabilität	
Herzfrequenz	≤ 100/min
Atemfrequenz	≤ 24/min
Systolischer Blutdruck	≥ 90 mm Hg
Körpertemperatur	≤ 37,8 °C
Gesicherte Nahrungsaufnahme	oral oder sichere Zugänge
Bewusstseinszustand	Normal bzw. wiedererreichen des vorbestehenden Zustands bei ZNS-erkrankungen
Keine Hypoxämie	pO <sub>2</sub> ≥ 60 mmHg bzw. SaO <sub>2</sub> ≥ 90% unter Raumluft bzw. (bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit) unter Sauerstoffgabe

Tab. 9: Die definierten Zeichen der klinischen Stabilität [186].

Diese sollten regelmäßig bestimmt werden, in den ersten 48-72 Stunden mindestens einmal täglich. Bei Erreichen der klinischen Stabilität kann die Beendigung des stationären Aufenthaltes erwogen werden.

Zeichen für eine klinische Instabilität sind vor allem eine Tachypnoe (Atemfrequenz > 24/min), veränderter Bewusstseinszustand und Hypoxämie (pO<sub>2</sub> < 60 mmHg bzw. SaO<sub>2</sub> < 90%). Diese Parameter sind mit einer erhöhten Krankenhausletalität verbunden [187]. Patienten mit mehr als einem Kriterium für klinische Instabilität haben ein signifikant höheres Risiko, nach Entlassung erneut stationär aufgenommen zu werden bzw. zu versterben [188]. Kommt es nicht zu einer klinischen Stabilisierung, so sollte an ein Therapieversagen gedacht werden (siehe Kapitel 6).

#### 4.9.2 Labordiagnostik

Die Bestimmung eines Entzündungsparameters (CRP oder PCT) soll im Serum bei Aufnahme und im Verlauf nach 3–4 Tagen durchgeführt werden. Bei Therapieansprechen fallen die Entzündungswerte im Verlauf ab [189]. Bei fehlendem Abfall des CRP (< 25-50% des Ausgangswertes) oder des PCT sollte ein Therapieversagen in Betracht gezogen werden (siehe Kapitel 6)[190]. Auch CRP-Quotienten-

Bildungen können herangezogen werden [191]. Inflammatorische Parameter sind jedoch immer unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und Zustandes des Patienten zu interpretieren. Bei Zeichen einer Organdysfunktion sollte eine Überprüfung der Organfunktion im Verlauf durchgeführt werden, meist durch Kontrolle der Laborchemie (z. B. Retentionsparameter, Transaminasen bzw. Cholestaseparameter, Laktat, BNP, Troponin, Elektrolyte).

#### **4.9.3 Pleura-Sonographie**

Bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit einem Pleuraerguss sollte eine sonographische Verlaufskontrolle erfolgen, um die Entwicklung eines komplizierten Ergusses bzw. eines Pleuraempyems zu erkennen. Besteht ein solcher Verdacht, sollte eine diagnostische Pleuraerguss-Punktion erfolgen.

#### **4.9.4 Radiologische Diagnostik**

Eine Röntgen-Thoraxaufnahme zur Kontrolle ist bei adäquatem klinischen Ansprechen auf die Therapie nicht routinemäßig indiziert. Führt man eine Röntgen-Thorax Kontrolle im Verlauf durch, so findet man in ca. 5% der Fälle bisher unbekannte maligne oder nichtmaligne Lungenerkrankungen [192]. Bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Tumorerkrankung, aktiven und ehemaligen Rauchern, älteren Patienten (> 65 Jahre) bzw. Patienten mit schweren Begleiterkrankungen sollte eine radiologische Kontrolle zum Ausschluss eines Tumors bzw. von nicht-infektiösen Lungeninfiltraten durchgeführt werden. Insbesondere bei älteren Patienten mit Raucher-Anamnese besteht ein erhöhtes Risiko für ein Lungenkarzinom, welches entweder eine Pneumonie imitieren oder aber eine poststenotische Pneumonie verursachen kann. Bei Patienten  $\geq$  65 Jahre findet sich im Verlauf von im Mittel weniger als einem Jahr eine Inzidenz von 9,2% eines neu diagnostizierten pulmonalen Malignoms, davon nur 27% innerhalb von 90 Tagen nach Entlassung [193]. Die Normalisierung des Röntgen-Thoraxbildes kann Wochen bis Monate dauern. Daher sollte ein Kontroll-Röntgen-Thorax bei klinischem Ansprechen im Verlauf frühestens 2 Wochen nach Ende der Antibiotika-Therapie durchgeführt werden.

Ein Computertomogramm des Thorax ist bei unkomplizierter ambulant erworbener Pneumonie nicht routinemäßig erforderlich [194]. Bei einem Verdacht auf ein Lungenkarzinom, eine Lungenembolie oder interstitielle Lungenerkrankung sollte eine CT des Thorax durchgeführt werden.

### **5.0 Therapie**

#### **5.1 Initiale antimikrobielle Therapie**

E23 Patienten mit leichter Pneumonie ohne Komorbidität sollen als initiale kalkulierte Therapie der Wahl eine Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillinpräparat erhalten. Alternativ kann bei Penicillinallergie oder Unverträglichkeit ein Fluorochinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin), nachgeordnet ein Makrolid (Azithromycin, Clarithromycin), oder ein Tetracyclin (Doxycyclin) verabreicht werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.

E24 Patienten mit leichter Pneumonie und definierten Komorbiditäten sollen eine initiale kalkulierte Therapie mit einem hochdosierten Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Präparat erhalten. Alternativ kann bei Penicillinallergie oder -Unverträglichkeit ein Fluorochinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin) eingesetzt werden. Bei schwerer COPD und/oder Bronchiektasen kann eine Therapie mit Amoxicillin/Ciprofloxacin oder Levofloxacin gegeben werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.

- E25 Patienten mit mittelschwerer Pneumonie sollen als initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie eine Aminopenicillin/BLI-Kombination oder ein Cephalosporin der Klasse 2 oder 3a, ggf. mit Makrolid erhalten. Werden bei klinischer Stabilisierung keine atypischen bakteriellen Erreger nachgewiesen, soll die ggf. begonnene Makrolidtherapie nach 3 Tagen beendet werden. Alternativ kann bei Patienten mit moderater ambulant erworbener Pneumonie eine Therapie mit einem Fluorochinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin) erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E26 Bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer Pneumonie sollte in den ersten Tagen die Verabreichung der antimikrobiellen Therapie parenteral erfolgen. Ausnahmen bestehen bei gesicherter Resorption für Fluorochinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin) aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit sowie bei oraler Gabe von Makroliden im Rahmen einer Kombinationstherapie mit gleichzeitiger parenteraler Verabreichung des Betalaktams. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E27 Patienten mit schwerer Pneumonie sollen initial kalkuliert eine intravenöse Kombinationstherapie aus einem  $\beta$ -Laktam mit breitem Spektrum (Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim oder Ceftriaxon) und einem Makrolid erhalten. Bei klinischer Stabilisierung und fehlendem Nachweis eines atypischen bakteriellen Erregers soll die Makrolidtherapie nach 3 Tagen beendet werden. Die Monotherapie mit einem Fluorochinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin) ist eine mögliche Alternative, dies gilt jedoch nur für Patienten ohne septischen Schock. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E28 In der Situation einer Influenza-Pandemie oder einer hohen Aktivität einer saisonalen Influenza kann die kalkulierte frühzeitige Gabe von Oseltamivir insbesondere bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer Pneumonie zusätzlich zur antibakteriellen Therapie erfolgen. Bleibt der Influenza-PCR-Nachweis negativ, soll Oseltamivir beendet werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C.
- E29 Multiresistente Erreger (MRSA, ESBL-bildende Enterobakterien, *P. aeruginosa*) sind bei ambulant erworbener Pneumonie sehr selten. Eine generelle kalkulierte Therapie multiresistenter Erreger wird daher nicht empfohlen, ebenso keine antimikrobielle Therapie entlang von HCAP-Kriterien oder Scores. Stattdessen soll eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E30 Die Abschätzung des individuellen Risikos für das Vorliegen multiresistenter Erreger sollte qualitativ (welche Risikofaktoren liegen vor) und quantitativ (wieviele Risikofaktoren liegen vor und wie schwerwiegend sind diese) erfolgen. Die Auswahl der Therapie folgt dem kalkuliert zu behandelnden Erreger. Moderate Empfehlung, Evidenz C.
- E31 Bei Patienten mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame kalkulierte Therapie soll eine Kombinationstherapie bestehend aus Piperacillin/Tazobactam oder Imipenem bzw. Meropenem plus Ciprofloxacin oder Levofloxacin oder einem Aminoglykosid (letzteres zusammen mit einem Makrolid) gegeben werden. Nach klinischer Besserung und/oder Erregernachweis mit Empfindlichkeitsprüfung soll im Regelfall eine Deeskalation auf eine Monotherapie erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.

### 5.1.1 Risikostratifikation

Die initiale kalkulierte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie erfolgt entsprechend einer dreiklassigen Risikostratifikation:

- Leichte Pneumonie (CRB-65 = 0, normale oder kompensierte Oxygenierung (O<sub>2</sub>-Sättigung minimal 90%, keine dekompenzierte Komorbidität)
- Mittelschwere Pneumonie (weder leicht noch schwer)
- Schwere Pneumonie (akute respiratorische Insuffizienz und/oder schwere Sepsis bzw. septischer Schock und/oder dekompenzierte Komorbidität).

Diese Stratifikation fußt ausdrücklich nicht auf der Annahme, dass Erreger schwerer Pneumonien eine andere antimikrobielle Therapie erfordern als solche leichter Verlaufsformen, vielmehr geht es darum, einerseits das Risiko einer fehlenden Erfassung eines Erregers bei schweren Pneumonien möglichst gering zu halten, andererseits auch antiinflammatorische Effekte einer Makrolidtherapie bei Patienten mit Pneumonien höheren Schweregrades zu nutzen.

Der Therapiebeginn sollte möglichst rasch nach Diagnosestellung erfolgen. Bei hospitalisierten Patienten wird eine Zeit von 8 Stunden empfohlen, innerhalb der mit der antimikrobiellen Behandlung begonnen sein sollte. Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. Schock sollte die erste Gabe innerhalb von einer Stunde erfolgen. Es kann je nach Struktur einer Klinik sinnvoll sein, dass die Erstgabe noch in der Notaufnahme erfolgt, also vor Verlegung auf eine weitere Station [165].

#### 5.1.1.1 Leichtgradige Pneumonien ohne Ko-Morbidität

Die häufigsten Erreger sind *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, Influenzaviren während der Saison und bei jüngeren Patienten < 60 Jahre *M. pneumoniae*. Selten (<5%) sind *Legionella spp.*, *Chlamydothila spp* und im Sommer *Coxiella burnetii* [172,195,196]. Unter diesen ist *S. pneumoniae* konsistent der häufigste Erreger; somit muss jede kalkulierte Therapie diesen umfassen.

Studien aus Daten der CAPNETZ Kohorte zeigten, dass weniger als 3% aller Mykoplasmenpneumonien bei Patienten über 60 Jahre auftraten [197] und dass das mittlere Alter bei Mykoplasmenpneumonie 41 ± 16 Jahre versus 61 ± 18 Jahre bei anderen bakteriellen Ätiologien betrug [198]. Pneumokokken bilden keine Beta-Laktamasen. Penicillin-Resistenz bei Pneumokokken entsteht durch Mutation der Penicillin-Bindungsstelle. Penicillin-resistente Pneumokokken sind in Deutschland sehr selten (< 1%) [199]](Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 21.06.2015).

Die Resistenz von Pneumokokken gegen Makrolide ist aufgrund von Herdenprotektionseffekten seit Einführung der Konjugatvakzine bei Kindern rückläufig und betrug im Jahr 2013 nach Daten der RKI Antibiotika-Surveillance 13%. Im gleichen Jahr waren 9% der Pneumokokken resistent gegen Doxycyclin (Robert Koch-Institut: ARS, <https://ars.rki.de>, Datenstand: 21.06.2015).

Die Letalität der leichtgradigen Pneumonien ohne Komorbidität ist sehr gering und liegt bei ca. 1%. Die antimikrobielle Therapie dient in erster Linie dazu, die Krankheitszeit zu verkürzen und schwere Verläufe zu verhindern.

Amoxicillin ist Mittel der Wahl. Bei Penicillinallergie oder -unverträglichkeit sollte ein Fluorochinolon (Moxifloxacin oder Levofloxacin) eingesetzt werden. Moxifloxacin hat unter den Fluorochinolonen die beste Pneumokokken-Wirksamkeit. Makrolide (Clarithromycin und Azithromycin) und Doxycyclin sind Alternativen, allerdings mit ca. 10% Resistenzen gegenüber Pneumokokken von nachgeordneter Bedeutung.



Ciprofloxacin als Monotherapie ist bei ambulant erworbener Pneumonie aufgrund seiner schlechten Pneumokokkenwirksamkeit, der raschen Selektion resistenter Pneumokokken und konsekutivem Therapieversagen kontraindiziert [200].

Orale Cephalosporine werden nicht empfohlen. Die Gründe dafür sind:

- die Dosierungen aus den Zulassungsstudien stellen regelhaft eine Unterdosierung dar
- orale Cephalosporine sind ein Risikofaktor für die Ausbreitung von ESBL auch im ambulanten Bereich [201], andererseits aufgrund guter Alternativen entbehrlich
- orale Cephalosporine wurden als signifikant mit einem Therapieversagen und nachfolgender Hospitalisierung assoziiert gefunden (OR 2.86, CI 1.56-5.27) [202]
- orale Cephalosporine begünstigen die Selektion von *Clostridium difficile*

### 5.1.1.2 Leichtgradige Pneumonien, mit definierter Komorbidität

Die häufigsten Erreger entsprechen denen bei Patienten ohne Komorbidität. Ein erhöhtes Risiko für Therapieversagen wurde für Patienten mit definierter Komorbidität beschrieben [202]. Bestimmte Komorbiditäten bedeuten ein erhöhtes Risiko für definierte Erreger (siehe Tabelle 11) [151,203]. Es ist von großer Wichtigkeit, die Risikofaktoren für definierte Erreger von denen für resistente bzw. multiresistente Erreger zu unterscheiden (siehe Tabelle 10).

Komorbidität	Erreger
Chronische Herzinsuffizienz	Enterobakterien (z. B. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> )
ZNS-Erkrankungen (mit Schluckstörungen)	<i>S. aureus</i> (MSSA) Enterobakterien (z. B. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> ) Anaerobier
Schwere COPD (GOLD IV und/oder häufige Exazerbationen), Bronchiektasen	<i>P. aeruginosa</i>
Bettlägerigkeit, PEG-Sonde	<i>S. aureus</i> (MSSA) Enterobakterien (z. B. <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> ) <i>P. aeruginosa</i>

Tab. 10. Risikofaktoren für definierte Erreger in Abhängigkeit von der Komorbidität.

Therapie der Wahl ist ein Aminopenicillin mit BLI. Die Kombination mit einem BLI führt zu einer Erweiterung der Wirksamkeit gegen  $\beta$ -Laktamasebildende *S.aureus*, *H. influenzae* und  $\beta$ -Laktamasebildende Enterobakterien. Ob diese Erweiterung tatsächlich das Risiko des Therapieversagens bei Patienten mit Komorbidität mindert, ist nicht sicher belegt. Amoxicillin-Clavulansäure kann mit einer relevanten Hepatotoxizität einhergehen (1-17/100000 Verordnungen), diesbezüglich scheint Sultamicillin (chemische Verbindung von Ampicillin und Sulbactam) unbedenklicher. Allerdings ist die Datenlage für Sultamicillin bei der Pneumoniebehandlung im Erwachsenenalter unzureichend [204], und die Dosis der Penicillin-Komponente innerhalb des Sultamicillins ist sehr niedrig, so dass dieses orale Präparat primär nicht empfohlen werden kann. Bei Penicillinallergie oder -unverträglichkeit oder Verdacht auf Legionellen im Rahmen einer Epidemie sollte ein Fluorchinolon (Moxifloxacin oder Levofloxacin) gegeben werden.

Patienten mit schwerer COPD und/oder Bronchiektasen können bereits initial antipseudomonal behandelt werden. Das orale Antibiotikum mit der besten Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* ist Ciprofloxacin, das allerdings aufgrund der Wirkschwäche gegenüber Pneumokokken nur in Kombination mit Amoxicillin eingesetzt werden sollte. Eine Alternative ist Levofloxacin, das sowohl gegen *P. aeruginosa* als auch Pneumokokken wirksam ist.

Ausdrücklich wird darauf hingewiesen, dass sowohl für Moxifloxacin als auch Levofloxacin ein Rote Hand-Brief mit einer Indikationseinschränkung vorliegt. Demnach sollen beide Substanzen nur zum Einsatz kommen sollen, wenn keine gleich gute Alternative verfügbar ist.

Auch Patienten mit leichtgradigen Pneumonien und definierter Komorbidität können in der Regel ambulant behandelt werden. Bei bestehender Komorbidität kann eine Hospitalisation indiziert sein.

### **5.1.1.3 Mittelschwere Pneumonien**

Die häufigsten Erreger entsprechen weitgehend denen der leichten Pneumonie mit definierten Komorbiditäten. Der Anteil an *S. aureus*, Enterobakterien und *P. aeruginosa* nimmt zu [151]. Die prognostische Relevanz von *Legionella spp.* steigt deutlich (Letalität ca. 10%).

Therapieoptionen sind Aminopenicilline mit  $\beta$ -Laktamase-Inhibitor und Cephalosporine der Generation 2 und 3a. In der Regel sollten diese Patienten initial intravenös therapiert werden. Bei  $\beta$ -Laktamallergie oder -unverträglichkeit sollte ein Fluorochinolon (Moxifloxacin, Levofloxacin) gegeben werden. Diese Substanzen können aufgrund der guten Bioverfügbarkeit auch initial oral appliziert werden.

#### ***Kombinationstherapie bei mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie***

Ob Patienten mit mittelschwerer Pneumonie von einer  $\beta$ -Laktam-Makrolid-Kombination aufgrund der anti-inflammatorischen Effekte der Makrolide auch ohne zugrundeliegende Infektion durch atypische bakterielle Erreger profitieren, ist nicht abschließend geklärt. In einer Metaanalyse mit 12 retrospektiven und 4 prospektiven Studien (darunter keine RCT) zeigte sich ein Vorteil der  $\beta$ -Laktam/Makrolid-Kombinationstherapie sowohl bei Patienten auf Normalstation als auch auf Intensivstation [205], während eine ältere Metaanalyse (ohne Intensivstation) nur einen Vorteil bei Infektionen durch Legionellen fand [206]. Ein retrospektiver Vergleich von Patienten aus der CAPNETZ-Kohorte, die mit Betalaktam/Makrolid-Kombinationstherapie oder mit Betalaktam-Monotherapie behandelt wurden, zeigte für die Kombination signifikant weniger Therapieversagen und Todesfälle nur bei hospitalisierten, schwer erkrankten Patienten (CRB-65  $\geq 2$ )[207].

In einer multizentrischen randomisierten unverblindeten Studie an 580 hospitalisierten Patienten mit dem primären Endpunkt klinische Stabilität am Tag 7 zeigte sich keine Nichtunterlegenheit der Beta-Laktam-Monotherapie gegenüber der Kombinationstherapie. In der Gruppe der Patienten mit gesicherter Infektion durch atypische bakterielle Erreger war die Monotherapie jedoch unterlegen (HR 0.33, CI 0.13-0.85)[208]. Im Gegensatz dazu konnte eine cluster-randomisierte Studie mit 2283 Patienten keinen Unterschied in der 90-Tage Letalität zwischen einer  $\beta$ -Laktam-Monotherapie, einer Fluorochinolon-Monotherapie und einer  $\beta$ -Laktam-Makrolid-Kombinationstherapie nachweisen [209]. Allerdings hatten die untersuchten Patienten einen niedrigen Pneumonie-Schweregrad, so dass die Übertragbarkeit des Ergebnisses auf Patienten mit mittelschwerer und schwerer Pneumonie nicht gegeben ist.

Die bisherige Datenlage kann somit eine generelle Gabe der Kombinationstherapie nicht stützen. Eine solche bleibt daher Gegenstand einer Individualentscheidung. Der Wirksamkeit gegenüber atypischen

bakteriellen Erregern und einem möglichen Gewinn durch Immunmodulation bei höheren Schweregraden steht die potentielle kardiovaskuläre Toxizität (QT-Verlängerung) der Makrolide entgegen. Da Erythromycin die höchste kardiovaskuläre Toxizität aufweist, wird es aufgrund verträglicherer Alternativen nicht mehr empfohlen. Azithromycin hat nach einer Meta-Analyse die niedrigste kardiovaskuläre Toxizität [210]. Risikofaktoren für das Auftreten einer Makrolid-induzierten Rhythmusstörung sind v.a. höheres Alter, kardiovaskuläre Komorbiditäten, hohe Dosierung und rasche i.v. Applikation [210]. Wird bei klinischer Stabilisierung kein atypischer bakterieller Erreger nachgewiesen, soll die Makrolidgabe im Sinne einer De-Eskalation, aber auch der Reduktion potentieller Makrolid-Toxizität nach drei Tagen beendet werden. Da neuere Makrolide eine ausreichende Bioverfügbarkeit aufweisen, können sie bei Patienten mit moderatem Schweregrad auch initial oral appliziert werden.

Patienten mit mittelschwerer Pneumonie werden in der Regel hospitalisiert.

#### 5.1.1.4 Patienten mit schwerer Pneumonie

Zur Ätiologie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie in Deutschland, Österreich und der Schweiz gibt es noch keine Daten. In Studien aus europäischen und nordamerikanischen Ländern findet sich ein breiteres Erregerspektrum als bei weniger schweren Formen [203]. Die häufigsten Erreger sind *S. pneumoniae*, gefolgt von *H. influenzae*, atypischen bakteriellen Erregern sowie seltener *S. aureus* (MSSA), Enterobakterien und *P. aeruginosa*. Influenzaviren können je nach Saison für einen wesentlichen Teil der schweren Pneumonien verantwortlich sein. *M. pneumoniae* und *C. pneumophila* sind sehr selten.

Die Letalität der schweren Pneumonie beträgt bis zu 30%. Auf diesem Hintergrund gilt die Regel, dass die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie breit angelegt sein muss, einschließlich einer Wirksamkeit auf *Legionella spp.*

Patienten mit schwerer Pneumonie werden hospitalisiert und erhalten entweder eine intensivierete Überwachung oder werden auf ICU aufgenommen. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen zur Auswahl und Dosierung der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie findet sich in den Tabellen 11 und 12.

Schweregradklasse	Primärtherapie	Alternativtherapie
Leichte Pneumonie ohne Komorbidität (orale Therapie)	Amoxicillin	Moxifloxacin, Levofloxacin Clarithromycin, Azithromycin Doxycyclin
Leichte Pneumonie mit Komorbidität (orale Therapie) - chronische Herzinsuffizienz - ZNS-Erkrankungen mit Schluckstörungen - Schwere COPD, Bronchiektasen	Amoxicillin/Clavulansäure	Moxifloxacin, Levofloxacin

- Bettlägerigkeit, PEG			
Mittelschwere Pneumonie (in der Regel Sequenztherapie)	Amoxicillin/ Clavulansäure Ampicillin /Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	+/-Makrolid für 3 Tage +/-Makrolid für 3 Tage +/-Makrolid für 3 Tage +/-Makrolid für 3 Tage +/-Makrolid für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin
Schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/ Tazobactam Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage	Moxifloxacin, Levofloxacin (Monotherapie nicht bei septischem Schock)

Tab. 11: Empfehlungen zur initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. In jedem Schweregrad zu beachten: Risiko für definierte Erreger (siehe Tabelle 10 und Abschnitt 5.1.1.3.). Risiko für MRE (siehe Abschnitt 5.1.3); in diesen Fällen ggf. spezifische Therapie.

Das Makrolid soll nach drei Tagen abgesetzt werden, wenn keine atypischen bakteriellen Erreger nachgewiesen worden sind.

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die hier angegebenen Dosierungen bei septischem Schock insbesondere bei  $\beta$ -Laktamen zu niedrig ausfallen können. Aktuell ergeben sich daraus noch keine verlässlichen alternativen Dosierungsempfehlungen. Es wird jedoch empfohlen, diesbezüglich die jeweils aktuelle Literatur zu konsultieren.

Substanz	Tagesdosis i.v. *	Tagesdosis p.o. *
Aminopenicilline		
Amoxicillin	nicht verfügbar	3x750-1000 mg
Ampicillin	3-4x2 g	nicht empfohlen
Penicillin/Beta-Laktamase-Inhibitor Kombinationen		
Ampicillin/Sulbactam	3-4x3 g	Initial nicht empfohlen
Amoxicillin/Clavulansäure	3-4x2,2 g	2-3x1 g
Piperacillin/Tazobactam	3-4x4,5 g	nicht verfügbar
Cephalosporine		
Cefuroxim	3-4x1,5 g	nicht empfohlen
Ceftriaxon	1x2 g	nicht verfügbar
Cefotaxim	3-4x2 g	nicht verfügbar
Carbapeneme		
Ertapenem	1x1 g	nicht verfügbar
Meropenem	3x1 g	nicht verfügbar
Imipenem	3x1 g	nicht verfügbar
Makrolide		

Clarithromycin	2x500 mg	2x500 mg
Azithromycin	1x500 mg	1x500 mg
Fluorchinolone		
Moxifloxacin	1x400 mg	1x400 mg
Levofloxacin	1-2x500 mg	1-2x500 mg
Ciprofloxacin	2-3x400 mg	2x500-750 mg
Aminoglykoside		
Gentamicin	1x4-6 mg/kgKG	nicht verfügbar
Tobramycin	1x5-7 mg/kgKG	nicht verfügbar
Amikacin	1x15-20 mg/kgKG	nicht verfügbar
Tetracycline		
Doxycyclin	nicht empfohlen	1x200 mg
Neuraminidase-Inhibitoren		
Oseltamivir	nicht verfügbar	2x75mg

Tab. 12: Dosierungen für Substanzen in der initialen antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Hinweis: die Dosierungen können im Einzelfall von den Zulassungsdosierungen abweichen. \*) bei normaler Nierenfunktion. Unabhängig von der Nierenfunktion sollte in den ersten 24 Stunden die volle Tagesdosis gegeben werden.

### 5.1.2 Influenza

Der Anteil viral verursachter ambulant erworbener Pneumonien beträgt zwischen 0 und 22% und variiert mit epidemischen Häufungen, aber auch mit Art und Umfang der eingesetzten Diagnostik. Das Influenzavirus wird am häufigsten nachgewiesen. Es kann sowohl eine primäre Viruspneumonie verursachen als auch zu einer sekundär bakteriellen Pneumonie führen. Bei letzteren war in einer CAPNETZ Studie die Letalität deutlich erhöht [211]. Das Auftreten der Influenza ist saisonal und epidemisch.

Eine Analyse von Surveillance Daten fand einen Überlebensvorteil für Neuraminidase-Inhibitoren bei Intensiv-Patienten, auch wenn die Therapie später als 48 Stunden nach Symptombeginn begonnen wurde [212]. Eine prospektive Kohortenstudie zeigte allerdings ein signifikant verbessertes Überleben einer frühen versus einer verzögerten Therapie mit Oseltamivir bei 385 Intensivpatienten mit gesicherter Influenza A Infektion (OR=0.44; 95% CI 0.21-0.87)[213]. Eine zusätzliche frühzeitige kalkulierte antivirale Therapie mit Oseltamivir bei hospitalisationspflichtigen Patienten mit erhöhten Letalitätsrisiko (Schwangere im 3. Trimenon, BMI >30, Diabetes mellitus, respiratorische, hepatische, neurologische und renale Komorbiditäten) während der durch das Robert Koch Institut definierten Grippewelle (<https://influenza.rki.de/>) erscheint sinnvoll. Der Nutzen von Oseltamivir bei Erwachsenen ohne Begleiterkrankungen und leicht bis mittelschwerer Erkrankung wurde aufgrund von Daten aus Zulassungsstudien in einer Meta-Analyse der Cochrane Library angezweifelt [214]. Eine aktuelle Meta-Analyse individueller Patienten-Daten aus abgeschlossenen nicht publizierten und laufenden Studien errechnete jedoch eine reduzierte Letalität, wenn der Einsatz bei hospitalisierten Patienten erfolgte (OR 0.48; 95% CI 0.41–0.56;  $p < 0.0001$  [215]. Dabei war der Vorteil von Oseltamivir

insbesondere für Erwachsene und frühzeitig therapierte Patienten erkennbar. Der Vorteil reduzierte sich bei verzögertem Therapiebeginn um jeden Tag bis Tag 5.

Da Oseltamivir gut verträglich ist, scheint eine kalkulierte frühzeitige Therapie bei hospitalisierten Patienten mit Risikofaktoren gerechtfertigt. Zu dieser Auffassung gelangen auch Autoren anderer Arbeiten, die Patienten außerhalb kontrollierter Studien analysierten [216]. Nach Nutzen-Risiko-Abschätzung scheint auch eine Therapie mit Neuraminidase-Inhibitoren 48 Stunden nach Symptombeginn bei Intensiv-Patienten mit Verdacht auf oder gesicherter Influenza-Infektion gerechtfertigt. Die kalkulierte Oseltamivir-Therapie sollte nach Ausschluss einer Influenza-Infektion durch mikrobiologische Untersuchungen wieder beendet werden (De-Eskalation). Hierbei ist zu beachten, dass eine Influenza-Infektion durch einen negativen Antigen-Schnelltest aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Kapitel 4).

### 5.1.3 Multiresistente Erreger (MRE)

Multi-resistente Erreger, dazu gehören MRSA, ESBL-Bildner und *Pseudomonas aeruginosa*, sind bei der ambulant erworbenen Pneumonie sehr selten (< 1%). Sie brauchen daher in der initialen kalkulierten Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nicht regelhaft erfasst zu werden. Multiresistente Erreger können aber bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren gelegentlich eine ambulant erworbene Pneumonie verursachen (Tab. 14)[14,19,217].

Die ATS/IDSA definierte als Prädiktor für Patienten mit einem erhöhten MRE-Risiko die Entität „Health Care associated pneumonia“ die aufgrund nicht ausreichender Spezifität und eine dadurch bedingte Übertherapie von europäischen Fachgesellschaften nicht übernommen wurde [16]. Darüber hinaus war die für HCAP Patienten empfohlene Dreifach-Therapie („double Gram-negative coverage“ plus „MRSA-coverage“) in mehreren retrospektiven Studien mit einer Übersterblichkeit assoziiert, insbesondere bei Patienten, bei denen kein MRE nachgewiesen wurde [218-220].

Da ein konkreter Algorithmus für die Indikation einer initial auch MRE-erfassenden kalkulierten antimikrobiellen Therapie aktuell nicht angegeben werden kann, müssen Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren individuell auf das Vorliegen von Risikofaktoren evaluiert werden. Darüber hinaus sollte eine Gewichtung dieser Risikofaktoren erfolgen.

Exposition	Risikofaktor	Modifizierende Faktoren
Übertragung von resistenten Erregern	Stark: vorhergehende Hospitalisation Möglich: Dialyse, Pflegeheim	Häufigkeit Dauer Setting (z. B. ICU) Intervention (z. B. invasive Beatmung)
Vorhergehende antimikrobielle Therapie	„Kollateralschäden“ der antimikrobiellen Therapie	Spektrum Häufigkeit Dosis und Dauer

Tab. 13: Faktoren für die Gewichtung der Risikofaktoren für ansonsten unerwartete resistente bzw. multiresistente Erreger (MRE).

Risikofaktoren für das Vorliegen unerwartet resistenter bzw. sogar multiresistenter Erreger sind eine Übertragung von resistenten Erregern sowie eine vorhergehende antimikrobielle Therapie. Diese Risikofaktoren sind als solche jedoch noch zu unpräzise und müssen daher individuell gewichtet werden. So ist das Risiko für resistente Erreger bei Patienten, die einmal kurzfristig hospitalisiert worden sind und nur eine Dosis Antibiotika-Prophylaxe bekommen haben gering, während es bei Patienten, die lange auf der Intensivstation beatmet worden sind und wiederholte antimikrobielle Therapiezyklen erhalten haben, hoch ist (Tabelle 13).

#### **5.1.3.1 MRSA**

Ambulant erworbene Pneumonien durch MRSA sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine Rarität. Eine konkrete Empfehlung zur Indikation einer kalkulierten MRSA-wirksamen antimikrobiellen Therapie kann daher in dieser Leitlinie nicht gegeben werden. Eine bekannte respiratorische MRSA-Kolonisation erhöht das Risiko für eine Pneumonie durch MRSA, allerdings ist der positiv-prädiktive Wert nicht ausreichend hoch, um generell eine MRSA-wirksame Therapie bei diesen Patienten zu empfehlen. Wird eine gegen MRSA-wirksame Therapie initial gegeben, ist eine Erregerdiagnostik obligat. Daten zur Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie durch MRSA, auf die sich eine Empfehlung stützen könnte, gibt es für keine MRSA-wirksame Substanz, da diese eine Rarität darstellt. Die Auswahl unter möglichen Substanzen kann sich daher nur auf Daten aus der Therapie der MRSA-HAP (Linezolid, Vancomycin+/-Rifampicin) stützen. Weitere MRSA-wirksame Substanzen sind Tigecyclin, Tedizolid, Ceftarolin und Ceftobiprol sowie als Kombinationspartner Fosfomycin und Rifampicin. Co-trimoxazol ist zwar wirksam, aber für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie mutmaßlich weniger geeignet. Daptomycin ist prinzipiell nicht für die Therapie pulmonaler Infektionen geeignet, da es durch Surfactant inaktiviert wird. Die gezielte Therapie soll nach Resistogramm gestaltet werden. Wird hingegen MRSA nicht nachgewiesen, soll die MRSA-wirksame Therapie wieder abgesetzt werden.

#### **5.1.3.2 ESBL**

Spezifische Risikofaktoren für eine ambulant erworbene Pneumonie durch ESBL-bildende Enterobakterien sind bislang nicht definiert. In einer Übersichtsarbeit werden positiv prädiktive Werte der ESBL-Kolonisation zwischen 3 und 26% angegeben, wobei in den zugrundeliegenden Studien die ESBL-Bakteriämie unabhängig vom Fokus erfasst wurde und die Studien einen hohen Anteil an immunsupprimierten Patienten enthielten [221]. Bislang ist nicht belegt, dass eine rektale Kolonisation einen Risikofaktor für eine Pneumonie durch diesen Erreger darstellt.

Da keine Risikofaktoren für das Vorliegen einer ambulant erworbenen Pneumonie durch ESBL-bildende Enterobakterien bekannt sind, kann kein Verdachtsfall allgemein definiert werden. ESBL-Bildner werden sicher durch Carbapeneme erfasst. Nach einer post-hoc Analyse prospektiver Studien ist bei einem beträchtlichen Anteil von ESBL-Bildnern auch Piperacillin/Tazobactam wirksam [222].

#### **5.1.3.3. *P. aeruginosa***

Im Rahmen von CAPNETZ konnte *P. aeruginosa* in Deutschland nur sehr selten als Pneumonieerreger nachgewiesen werden (< 1%)[151]. Patienten mit *P.aeruginosa* weisen als Risikofaktoren eine schwere strukturelle Lungenerkrankung (COPD und/oder Bronchiektasen) und Ernährung über PEG-Sonde auf [151]. Sondennahrung als Risikofaktor ist dabei ein Surrogatmarker für eine schlechte Funktionalität.

Bei Patienten mit leichter Pneumonie und einem oder beiden dieser Risikofaktoren ist individuell abzuwägen, ob tatsächlich bereits kalkuliert eine pseudomonaswirksame Therapie eingeleitet wird. Hier kann das Fluorochinolon mit der höchsten Pseudomonas-Wirksamkeit, Ciprofloxacin, oral verabreicht werden, allerdings ist aufgrund der unzuverlässigen Wirksamkeit gegenüber Pneumokokken immer die Kombination mit Amoxicillin erforderlich. Eine Alternative ist das sowohl gegen *P. aeruginosa* als auch gegen Pneumokokken wirksame Levofloxacin.

Bei Patienten mit moderater und schwerer Pneumonie durch *P. aeruginosa* besteht ein erhöhtes Risiko für eine inadäquate kalkulierte antimikrobielle Therapie; diese ist mit einer erhöhten Letalität assoziiert [223]. Für diese Patienten wird eine kalkulierte Kombinationstherapie mit zwei Pseudomonas-wirksamen Antibiotika empfohlen, um die Wahrscheinlichkeit einer inadäquaten initialen Therapie zu reduzieren. Diese Therapie soll nach Kenntnis des Resistogrammes auf ein geeignetes Beta-Laktam oder alternativ auf ein Fluorochinolon mit Pseudomonas-Wirksamkeit deeskaliert werden. Bei Kombination eines pseudomonas-wirksamen Beta-Laktams mit einem Aminoglykosid ist an die mit der Therapiedauer zunehmende Nephrotoxizität zu denken [224]. Bei Kombination mit einem Aminoglykosid im Falle einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie wird außerdem die zusätzliche initiale Gabe eines Makrolides empfohlen, da Aminoglykoside keine Wirksamkeit gegen atypische bakterielle Erreger aufweisen. Hinsichtlich Dosierung und Spiegelbestimmungen wird auf die Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie verwiesen [225]. Das Cephalosporin der 5. Generation Ceftobiprol hat sowohl eine Wirksamkeit gegen MRSA als auch gegen *P. aeruginosa* und ist für die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie und der nosokomialen Pneumonie zugelassen. Da es in der Zulassungsstudie zur nosokomialen Pneumonie in der Gruppe der intubierten Patienten keine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Vergleichskombination Linezolid/Ceftazidim nachweisen konnte, kann der Einsatz auch bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie derzeit nicht empfohlen werden.

Ceftazidim ist ebenfalls gegenüber *P. aeruginosa* aktiv, verfügt aber über eine unzureichende Aktivität gegenüber *S. pneumoniae* und *S. aureus* und kann daher nicht als Monotherapie für die initiale kalkulierte Therapie empfohlen werden.

#### **5.1.3.4. Andere Erreger**

Enterokokken bzw. VRE gelten nicht als Pneumonie-Erreger [16,225,226] und werden daher nicht weiter berücksichtigt. Auf Empfehlungen zur Erfassung von Carbapenemase-Bildnern (sogenannten 4MRGN) wird verzichtet, da diese in Deutschland, Österreich und der Schweiz als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie derzeit keine Rolle spielen. In Einzelfällen, wie z. B. multi-morbide Patienten mit Tracheostoma und vorbekannter MRGN Kolonisation, sollten 4MRGN ggf. kalkuliert entsprechend des letzten Resistogrammes mit erfasst werden.

## **5.2 Deeskalation und Fokussierung der Therapie**

- E32 Bei allen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und kausalem Erregernachweis sollte eine Deeskalation bzw. Fokussierung der antimikrobiellen Therapie angestrebt werden, soweit dies auf Grund der Empfindlichkeit des Erregers möglich ist. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E33 Bei Nachweis von Pneumokokken als ursächlichem Erreger sollte mit Penicillin behandelt werden, sofern keine Unverträglichkeit oder Allergie vorliegen. Patienten mit bakteriämischer Pneumokokken-Pneumonie sollten Penicillin G intravenös erhalten. Moderate Empfehlung, Evidenz C.



### 5.2.1 Definitionen

Unter Deeskalation einer antimikrobiellen Therapie wird die Verschmälerung des antimikrobiellen Wirkspektrums bei gleichzeitigem Erhalt der Wirksamkeit verstanden. Einige Autoren zählen auch die Therapiebeendigung zur Deeskalation [227,228].

Die Fokussierung einer antimikrobiellen Therapie stellt demgegenüber die Änderung einer antimikrobiellen Therapie abzielend auf den/die ursächlich(en) Erreger (gezielte Therapie) dar.

Die Fokussierung ist nicht deckungsgleich mit der Deeskalation, da eine Fokussierung eventuell auch eine Therapieeskalation (z. B. Eskalation einer Cefuroxim-Therapie auf Ceftazidim bei Nachweis einer Pseudomonas Bakteriämie) oder völlige Änderung der Therapie beinhalten kann (z. B. Änderung einer Cefotaxim + Makrolidtherapie auf Doxycyclin bei Nachweis einer Coxiella burnetii Pneumonie oder Änderung auf Flucloxacillin bei Nachweis einer bakteriämischen Staphylococcus aureus Pneumonie). Voraussetzung für eine gezielte Therapie (Fokussierung) ist eine Erregersicherung.

### 5.2.2 Begründung der Deeskalation bzw. Fokussierung

Nach Einleitung der kalkulierten Initialtherapie, die risikostratifiziert die häufigsten Erreger erfassen soll, ist bei Nachweis von bestimmten Erregern eine Deeskalation der initial „breiten“ Therapie, ggf. mit Fokussierung auf nachgewiesene Erreger, aus mehreren Gründen angezeigt:

- bessere Wirksamkeit [229],
- geringerer Selektionsdruck bzw. geringere Resistenzinduktion [230],
- Reduktion der unerwünschten Wirkungen bzw. Therapietoxizität [231],
- geringere Kosten, z. B. durch Einsparung von Kombinationstherapien [230].

Für die Deeskalation und gezielte Therapie bakteriämischer Pneumokokkenpneumonien mit Penicillin wurde eine Reduktion der Krankenhausletalität beschrieben [229].

Risiken der Deeskalation und gezielten Therapie umfassen die Gefahr des Therapieversagens durch fehlende Erfassung weiterer ursächlicher, aber nicht detektierter Erreger bei schweren Pneumonien [232], des Entfalls eines eventuellen positiven immunmodulatorischen Effekts von Makroliden bei Pneumokokkenpneumonien [233] sowie ggf. höhere Kosten durch Einsatz kostenintensiver antimikrobieller Substanzen. Diese Risiken werden jedoch auch bei schweren Pneumonien als gering eingeschätzt, sofern die Deeskalation bzw. Fokussierung nach Therapieansprechen durchgeführt wird. Im Falle einer schweren bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonie wird im Falle einer gezielten Therapie mit Penicillin G das Makrolid drei Tage fortgesetzt [234].

### 5.2.3 Antibiotic Stewardship

Deeskalation wird gegenwärtig europaweit im Rahmen der Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie nur selten eingesetzt (< 10% in 10 europäischen Ländern)[235]. Daher wird die Etablierung von Antibiotic Stewardship-Programmen empfohlen.

Antibiotic stewardship (ABS) im Krankenhaus hat zum Ziel, die Qualität der Verordnung von Antiinfektiva bzgl. Auswahl der Substanzen, Dosierung, Applikation und Anwendungsdauer kontinuierlich zu verbessern, um optimale klinische Behandlungsergebnisse zu erzielen. ABS Programme umfassen unter anderen Antiinfektiva-Listen, lokale Therapieempfehlungen oder Leitlinien, Interventionen oder Restriktionen in der Verschreibung von Antiinfektiva sowie Schulungen [230,236]. Durch Antibiotic Stewardship-Programme im Management der ambulant erworbenen Pneumonie

wurden höhere Raten an Adhärenz zu Leitlinien und an korrekten Dosierungen (z. B. Anpassung an Nierenfunktion) erreicht. Sequenz-Therapien (Umstellung auf orale Antibiotika) und die Durchführung von Sputum-Grampräparat und -Kultur konnten nicht verbessert werden, bei der Rate an Therapie-Deeskalationen konnte ein positiver Trend (von 72.1% auf 77.8% in der ABS-Interventionsgruppe) erreicht werden [237]. Therapie-Deeskalation mit Fokussierung auf ursächliche Erreger war bei 26% in der ABS-Interventionsgruppe und 19.7% in der Kontrollgruppe der Patienten möglich. In einer anderen Interventionsstudie wurde nach Etablierung eines ABS Programms kürzer therapiert und häufiger eine Deeskalation und/oder Fokussierung durchgeführt. Nach der Intervention traten weniger Wiederaufnahmen auf [238].

Ausgewählte Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nach Erregersicherung und ausgetesteter in vitro-Empfindlichkeit.		
Erreger	Substanz	Alternativen
Streptococcus pneumoniae	Amoxicillin p.o. Penicillin G (nur i.v.)	Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin
Staphylococcus aureus (MSSA)	Flucloxacillin (nur i.v.)	Cefazolin, Clindamycin
Staphylococcus aureus (MRSA)	Linezolid	Vancomycin (Zieltalspiegel 15-20 µg/ml) Clindamycin (3x600mg i.v./p.o.)
Legionella spp.	Moxifloxacin oder Levofloxacin	Azithromycin oder Clarithromycin
Mycoplasma pneumoniae	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
Chlamydia pneumoniae	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
Coxiella burnetii	Doxycyclin	Moxifloxacin oder Levofloxacin
Haemophilus influenzae	Ampicillin oder Amoxicillin	Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin oder Levofloxacin
Escherichia coli	Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) oder Amoxicillin/Clavulansäure Levofloxacin oder Ciprofloxacin	Ceftriaxon oder Cefotaxim
Escherichia coli (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
Klebsiella pneumoniae	Levofloxacin oder Ciprofloxacin	Ceftriaxon oder Cefotaxim
Klebsiella pneumoniae (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam Ceftazidim	Meropenem Ciprofloxacin

Tab. 14: Ausgewählte Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit Erregernachweis (bzw. vorliegendem Antibiogramm). Dosierungen – soweit nicht anders angegeben – siehe Tabelle 12.

Im Rahmen der ambulant erworbenen Pneumonie stehen folgende Aufgaben des ABS im Fokus:

- Prüfung der Indikation zur antimikrobiellen Therapie  
(Abgrenzung zur akuten Bronchitis bzw. akuten Exazerbation der COPD)
- Gruppenzuordnung (handelt es sich tatsächlich um eine ambulant erworbene Pneumonie innerhalb der Pneumonietriade?)
- Auswahl der antimikrobiellen Therapie (nach Schweregraden und Risikofaktoren)
- Deeskalation und ggf. gezielte Therapie nach Erregersicherung  
(von Kombinations- auf Monotherapie, von breitem Spektrum auf schmales Spektrum)
- Dauer der antimikrobiellen Therapie

Vorschläge für die Deeskalation und/oder die fokussierte Therapien sind in der Tabelle 14 zusammengefasst.

### 5.3 Therapiedauer

- E34 Bei der leichten bis mittelschweren Pneumonie soll die Dauer der antimikrobiellen Therapie 5-7 Tage betragen. Kürzere Therapien sind möglich bei rascher klinischer Stabilisierung. Vor Therapieende soll eine klinische Stabilisierung für mindestens 2 Tage erfolgt sein. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E35 Bei schwerer Pneumonie sollte ebenfalls eine klinische Stabilisierung für mindestens 2 Tage erfolgt sein, bevor die antimikrobielle Therapie beendet wird – entsprechend einer Behandlungsdauer, die in der Regel nicht länger als 7 Tage sein sollte. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E36 Bei der mittelschweren Pneumonie soll nach klinischer Besserung (besserer Allgemeinzustand, Entfieberung, Reduktion Entzündungsparameter) eine orale Sequenz-Therapie durchgeführt werden. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E37 Bei der schweren Pneumonie sollte initial für mindestens 3 Tage eine parenterale Behandlung erfolgen, eine anschließende Sequenztherapie ist auch hier möglich. Moderate Empfehlung, Evidenz B
- E 38 Eine PCT-gesteuerte Strategie zur Bestimmung der Therapiedauer im individuellen Fall kann in erfahrenen Zentren eingesetzt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz A.

Die meisten Leitlinien empfehlen für Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und klinischem Ansprechen eine Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen. Zwei Metaanalysen haben die Literatur bis 2007 beurteilt [239,240], und es ist eine aktuelle Übersicht verfügbar [241].

Bei der leichten bis mittelschweren Pneumonie des Erwachsenen und im Kindesalter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im klinischen Ansprechen zwischen 3-7 Tage und 5-10 Tagen Therapiedauer. Die Studien wurden sowohl im ambulanten als auch stationären Setting durchgeführt, umfassten Betaactame [242], Makrolide [243-246] als auch Fluorchinolone [247] als Substanzklassen und schließen randomisierte Doppelblindstudien ein.

Die Therapiedauer kann in Abhängigkeit von der gewählten antimikrobiellen Substanz und ihren spezifischen PK/PD Charakteristika verkürzt werden. Beispiele sind Azithromycin (in unterschiedlichen Dosierungen Therapiedauer von drei Tagen gleich wirksam wie von 5 Tagen, ja sogar von einem Tag [248], Amoxicillin (3 Tage ausreichend [242]) und Levofloxacin (in unterschiedlichen Dosierungen Therapiedauer von 5 Tagen gleich wirksam wie 7 bzw. 10 Tage [247]). Nur die beiden letzten Beispiele stellen allerdings eine reale Therapiezeitverkürzung dar, da im Falle von Azithromycin lediglich die Applikationszeit, nicht aber die antimikrobielle Expositionszeit verkürzt wird.

Auch bei höheren Schweregraden mit deutlich erhöhtem Letalitätsrisiko bei Patienten, die auf die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie ansprechen, scheint eine Therapiezeit von 7 Tagen möglich [249-251]. Ebenso scheinen schwere Pneumonien mit Bakteriämien keine längere Therapiedauer als 7 Tage zu benötigen [252]. Dies gilt auch für Pneumonien mit Pneumokokken-Bakteriämie. Eine Ausnahme stellen Pneumonien mit *S. aureus*-Bakteriämie dar.

Die Daten sind unzureichend, um zuverlässige Aussagen zur Therapiedauer nach Art des Pathogens zu machen. Die Zeit bis zum Ansprechen und zur klinischen Stabilisierung scheint ein wichtiger Hinweis auf die vermutlich benötigte Therapiedauer.

Im Falle einer Legionellen-Pneumonie war diese Zeit bei Behandlung mit Fluorchinolonen im Vergleich zu Makroliden in der Mehrheit der Studien kürzer, so dass eine Therapiedauer von < 14 Tagen bei der Legionellose angemessen erscheint [253-256]. Optionen zur weiteren Verkürzung der Therapiedauer bei Legionellose können sich durch die Gabe einer höheren Dosis von Levofloxacin (750 mg täglich) ergeben. Nach einigen Beobachtungen kann sogar eine Therapiedauer von 5 Tagen ausreichend sein [257,258]. Eine hinreichend begründete Empfehlung besteht darin, dass die Therapiedauer in der Regel 7-10 Tage betragen sollte.

### 5.3.1 Sequenztherapie

Unter „Sequenztherapie“ sollen alle antimikrobiellen Therapieformen verstanden werden, die initial intravenös verabreicht und nach klinischem Ansprechen auf eine orale Gabe umgestellt werden. Im engeren Sinne handelt es sich um Umstellungen der Darreichungsform derselben Substanz, im weiteren Sinne aber auch um solche mit anderen Substanzen und Substanzklassen. Grundsätzlich eignen sich Substanzen mit sehr hoher oraler Bioverfügbarkeit und nachgewiesener Wirksamkeit bei Pneumonie zur oralen Therapie. Problematisch können eine zur parenteralen Gabe nicht-äquivalente Dosierung und eine geringe orale Bioverfügbarkeit sein – dies ist häufig zugleich bei oralen Cephalosporinen der Fall. Auf Patientenseite sind Schluck- und Resorptionsstörungen, Begleitmedikation, die die orale Bioverfügbarkeit beeinflussen, anamnestische Unverträglichkeiten und Allgemeinzustand oder Orientierung zu berücksichtigen [250,259-262].

Geprüft und uneingeschränkt geeignet zur oralen – auch initial oralen – Therapie bei leichter bis mittelschwerer Pneumonie sind die Fluorchinolone Moxifloxacin (in einer Dosierung von 400 mg pro Tag) und Levofloxacin (Dosierung 500 bis 1000 mg pro Tag). Sie haben eine exzellente orale Bioverfügbarkeit (> 90%). Darüber hinaus sind auch Doxycyclin (100-200 mg pro Tag) und die neueren Makrolide Azithromycin (500 mg pro Tag, je nach Initialdosis) und Clarithromycin (2 x 500 mg pro Tag) für diese Indikation als orale Gabe geprüft. Clindamycin erscheint ebenfalls geeignet (3 x 600 mg pro Tag). Unter den Penicillinderivaten sind Amoxicillin (3x750-1000 mg pro Tag) und Amoxicillin-Clavulansäure (3x625 mg oder 2-3x1000 mg pro Tag) geprüft und geeignet. Die Datenlage bei der Pneumonie im Erwachsenenalter ist unzureichend für Sultamicillin [204]. Unter den

Oralcephalosporinen sind es Cefuroxim-Axetil und Cefpodoxim-Proxetil, die in der Sequenztherapie als geeignet gelten können. Sie sind in ihrer in vitro-Aktivität gegenüber Pneumokokken schwächer wirksam als Amoxicillin [263-265]. Sie sind klinisch geprüft, ganz überwiegend jedoch als Sequenztherapie nach initialer parenteraler Erstbehandlung, und oft in Studien, in denen auch Patienten mit AECOPD und akuter Bronchitis eingeschlossen waren [266,267].

In einer randomisierten Studie wurde eine frühe Umstellung auf eine orale Gabe (Tag 2) geprüft. Es wurden keine Unterschiede zwischen früher Umstellung (die meisten Patienten erhielten 2x200 mg Cefpodoxim-Proxetil plus 2x500 mg Clarithromycin täglich) und einer weiter geführten parenteralen Therapie beobachtet [268]. Eine weitere Studie hat diese Ergebnisse bestätigt. Hier wurde ebenfalls bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie (Normalstation, ca. 80% PSI- Klasse  $\geq$  IV) am Tag 3 bei erfolgter klinischer Stabilisierung randomisiert [251]. Bei ca. 80% der Patienten war am Tag 3 eine orale Therapie möglich (die meisten Patienten wurden mit Amoxicillin-Clavulansäure oral behandelt), signifikante Unterschiede in verschiedenen Endpunkten am Tag 28 ergaben sich nicht. In der großen Mehrzahl der Fälle sollte eine Sequenztherapie bis zum Tag 3-5 möglich sein, wenn sie zu diesem Zeitpunkt noch als erforderlich angesehen wird.

### 5.3.2 Biomarker-gesteuerte Therapiedauer

Die Steuerung der Therapiedauer über Biomarker (im wesentlichen Procalcitonin, PCT) wurde in mehreren Studien untersucht, meist zusammen mit der Bestimmung der Indikation zur antimikrobiellen Therapie über Biomarker. Voraussetzung für eine solche Strategie ist, dass PCT im Verlauf in einem Protokoll sequentiell bestimmt wird und eindeutige Stop-Empfehlungen entlang bestimmter Schwellenwerte definiert sind. In allen Studien stand dem Kliniker zudem ein „overruling“ offen, d. h. das Übergehen der Stop-Empfehlungen entsprechend seinem klinischen Urteil. In der Tabelle 15 sind exemplarisch drei entsprechende Studien dargestellt.

Autor	Pneumonie-Schweregrad	Protokoll	Stop-Empfehlung	Ergebnis
[269]	leicht, ambulant behandelt	PCT-Bestimmung an Tagen 1, kurzfristige Kontrolle binnen 6-24h sowie 4, 6, 8	Therapieende bei Spiegeln $\leq$ 0,25 $\mu$ g/L	Mediane Verkürzung der Therapiedauer von 7 auf 5 Tage Kein Unterschied im Therapieergebnis
[270]	Leicht bis mittelschwer hospitalisiert	PCT-Bestimmung an Tagen 1, kurzfristige Kontrolle binnen 6-24 h sowie 4, 6, 8	Therapieende bei Spiegeln $\leq$ 0,25 $\mu$ g/L Bei hohen Spiegeln Abfall $\geq$ 90%	Mediane Verkürzung der Therapiedauer von 12 auf 5 Tage Kein Unterschied im Therapieergebnis
[271]	Schwer	PCT-Bestimmung täglich	Therapieende bei Spiegeln $<$ 0, 5 $\mu$ g/L oder Spiegel Abfall $>$ 80% des höchsten Spiegels	Verkürzung der Therapiedauer von 10,5 auf 5,5 Tage Kein Unterschied im Therapieergebnis

Tab. 15: Ergebnisse wichtiger Studien zur Biomarker-gesteuerten Bestimmung der Therapiedauer.

Alle Studien konnten zeigen, dass eine PCT-gesteuerte antimikrobielle Therapie eine Verkürzung der Therapiedauer erzielen konnte, und zwar sowohl bei hospitalisierten Patienten als auch bei Patienten auf Intensivstation, ohne und mit schwerer Sepsis. Ein Unterschied hinsichtlich Therapieversagen bzw. in der Letalität bestand dabei nicht. Dieses Ergebnis wurde in einer Metaanalyse bestätigt, speziell auch bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [55].

Problematisch erscheint bei diesen Studien, dass der Vergleichsarm der „Standardtherapie“ keine definierte Standardtherapiedauer vorgibt und das Ausmaß des Unterschieds zur Biomarker-gesteuerten Strategie an der Standarddauer von 7 Tagen gemessen werden sollte, nicht an der tatsächlichen, oftmals beträchtlich längeren Therapiedauer, deren Berechtigung in jedem einzelnen Fall bezweifelt werden muss. Aber auch im Vergleich zu 7 Tagen würde sich ein Unterschied von 1,5-2 Tagen zugunsten der PCT-gesteuerten Strategie ergeben. Zusätzlich muss bemerkt werden, dass derartige Unterschiede bisher kaum außerhalb der mit diesen Studien erfahrenen Zentren (ganz überwiegend in einer Schweizer Gruppe) reproduziert werden konnten. Die externe Validität der Ergebnisse scheint damit eingeschränkt.

#### **5.4 Wann ist eine Beatmungstherapie indiziert und wie sollte diese durchgeführt werden?**

- E39 Bei Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonie und COPD und akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz soll ein Versuch der NIV erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E40 Bei Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonie und kardialem Lungenödem sowie akutem hypoxischen Versagen sollte ein Versuch der NIV erfolgen. Moderate Empfehlung, Evidenz C.
- E41 Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und hypoxischem Versagen ohne kardiales Lungenödem kann ein NIV Versuch durchgeführt werden. Verbessert sich die respiratorische Situation nicht innerhalb einer Stunde, darf eine Intubation nicht verzögert werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C.
- E42 Wird ein Patient mit Pneumonie invasiv beatmet, soll eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumen (6ml/kg „predicted body weight/Idealgewicht) erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz A.

##### **5.4.1 Typen der Gasaustauschstörungen**

Gasaustauschstörungen im Rahmen einer Pneumonie sind häufig. Zwei Typen der schweren Gasaustauschstörung müssen unterschieden werden:

- das akute hypoxämische Versagen  
die im Vergleich zum CO<sub>2</sub> über 20-fach geringere Diffusionsleitfähigkeit des Sauerstoffs führt bei der akuten Pneumonie typischerweise zu einer Gasaustauschstörung mit Hypoxämie und Hyperventilation
- das akute oder akut auf chronische ventilatorische Versagen  
Am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener COPD als Grunderkrankung, grundsätzlich aber bei allen Erkrankungen mit Belastungen der Atemmuskulatur kann es zu einer Erschöpfung der Atempumpe und somit neben einer Hypoxämie zu einer hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz kommen.

## **5.4.2 NIV-Therapie**

Die NIV Therapie ist etabliert und wird empfohlen bei Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD und hyperkapnischen Versagen, bei Patienten mit kardialen Lungenödem und bei Patienten mit Pneumonie unter Immunsuppression [272-274]. Die Ergebnisse der NIV bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sind nicht einheitlich.

### **5.4.2.1 NIV bei ventilatorischem Versagen**

In einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie (Standardtherapie mit und ohne NIV) mit 56 Patienten und schwerer ambulant erworbener Pneumonie führte die NIV zu einer signifikant geringeren Intubationshäufigkeit und Verkürzung der Therapiedauer auf Intensivstation [275]. In einer Subgruppenanalyse war der Effekt jedoch nur bei hyperkapnischen COPD Patienten nachweisbar.

### **5.4.2.2 NIV bei hypoxämischem Versagen**

In einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten mit schwerem akuten hypoxämischen Versagen unterschiedlicher Genese reduzierte NIV die Intubationsrate und ICU Mortalität auch in der Subgruppe der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie [276]. In einer Kohortenstudie von Patienten mit hypoxämischem Versagen war die NIV in 47% erfolgreich. Eine Progression der Infiltrate innerhalb 24 Stunden, Sepsis related Organ Failure (SOFA) nach einer Stunde, höhere Herzfrequenz, niedrigere PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> und Bicarbonat waren prädiktiv für das NIV Versagen. Patienten mit NIV Versagen, die im Verlauf verstarben, hatten in dieser Studie eine längere NIV Behandlung vor Intubation als Patienten mit NIV Versagen, die überlebten [277].

In einer aktuellen multizentrischen Studie mit Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, von denen ca 70% eine Pneumonie hatten, wurden Patienten randomisiert in drei Gruppen: Sauerstofftherapie, Nasale High-Flow Sauerstofftherapie und NIV. Die Intubationsrate war tendenziell am niedrigsten in der High-Flow Gruppe, die Letalität war am niedrigsten in der High-Flow Gruppe und am höchsten in der NIV Gruppe [278]. Allerdings waren die NIV-Drucke inadäquat niedrig, so dass sich ein Vergleich der High-Flow Sauerstofftherapie mit NIV verbietet.

Ein Versagen der NIV bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit der Folge einer Intubation findet sich bei einem Großteil der Patienten (50-76%) [279-283]. Ein NIV Versagen ist häufiger bei Patienten ohne kardiopulmonale Vorerkrankungen [277]. In zwei prospektiven Kohortenanalysen war die erfolglose NIV mit einer schwereren ambulant erworbenen Pneumonie assoziiert [277,284].

Die Letalität der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und NIV Versagen ist höher als bei Patienten ohne NIV Versagen [277,281,282,285,286]. In einer prospektiven Kohortenstudie mit beatmeten Patienten und ambulant erworbener Pneumonie wurden initial 56% mit NIV behandelt. Von diesen wurden 76% im Verlauf intubiert. Die Letalität in der NIV Gruppe war nicht signifikant verschieden von der initial intubierten Gruppe [283]. Patienten mit NIV-Versagen hatten jedoch eine signifikant höhere Letalität als Patienten, die initial intubiert wurden. In einer weiteren Studie war die Verschlechterung im Verlauf unter NIV prädiktiv für das NIV Versagen [284].

Zusammenfassend scheint die NIV bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und hyperkapnischen respiratorischem Versagen wirksam. Bei Pneumonie mit hypoxämischem respiratorischem Versagen ist die NIV nur in ca. 20-30% der Fälle erfolgreich, die überwiegende Anzahl der Patienten muss im Verlauf intubiert werden. Die Verzögerung einer Intubation verschlechtert offenbar die Prognose der Patienten. In einer aktuellen randomisierten Studie einer stark selektierten

Population war die initiale high flow Sauerstofftherapie in Bezug auf die Hospitalletalität der NIV überlegen.

### 5.4.3 CPAP

Der Effekt auf die Oxygenierung durch CPAP mit Helm wurde bei 47 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Hypoxämie untersucht. Bei 95% verbesserte sich die Oxygenierung nach 1.5 Stunden [287]. Nach Absetzen der CPAP Therapie verschlechterte sich die Oxygenisierung schnell. Die CPAP-Therapie mittels Helm wurde in einer aktuellen randomisierten Multicenterstudie an 81 Patienten mit alleiniger Sauerstofftherapie via Venturi Maske verglichen [288]. Primärer Endpunkt war das Erreichen der Intubationskriterien. Diese wurden bei 63% (26 von 41) der Sauerstofftherapierten und 15% (6 von 40) der CPAP Therapierten erreicht ( $p < 0.001$ ). Nach Erreichen der Intubationskriterien konnten die meisten Patienten mit NIV stabilisiert werden, so dass nur zwei Patienten aus der CPAP Gruppe und ein Patient aus der Sauerstoffgruppe intubiert werden musste. Die Letalität war tendenziell niedriger in der CPAP-Gruppe. Zusammenfassend ist die Datenlage zur CPAP Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie sehr begrenzt.

### 5.4.4 Invasive Beatmung

Bei Patienten mit ARDS ist seit dem ARDS Network Trial und der folgenden Meta Analyse [289] die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumen (6ml/kg „predicted body weight“ / Idealgewicht) Standard. Ob Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, jedoch ohne ARDS mit 6 ml/kg KG beatmet werden sollten ist nicht untersucht. Eine Metaanalyse von invasiv beatmeten (hauptsächlich chirurgischen) Patienten ohne ARDS zeigt einen Vorteil für die protektive Beatmung [289].

## 5.5 Wann ist eine Schocktherapie indiziert und wie sollte diese durchgeführt werden?

- E43 Bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie der Gruppen 1a und 1b sollen die Kriterien der schweren Sepsis (akuten Organdysfunktion) entlang der Kriterien der Sepsis-Leitlinie überprüft werden. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E44 Die erste Gabe der antimikrobiellen Therapie bei Pneumonie mit septischem Schock soll innerhalb der ersten Stunde erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E45 Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz soll die erste Gabe der antimikrobiellen Therapie in voller Dosierung erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.

Eine schwere Sepsis liegt bei Infektion plus mindestens einen der folgenden Parameter vor [92]:

- Sepsis induzierte Hypotonie (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg, mittlerer Blutdruck  $< 65$  mmHg oder Blutdruckabfall um  $> 40$  mm Hg)
- Erhöhtes Laktat  $> 1$  mmol/l
- Urinproduktion kleiner  $0.5$  ml/kg/h für mehr als 2 Stunden trotz adäquater Flüssigkeitsgabe
- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$
- Kreatinin  $> 2$ mg/dl
- Bilirubin  $> 2$  mg/dl
- Thrombozyten  $< 100.000$  / $\mu\text{l}$
- INR  $> 1.5$

Der septische Schock ist definiert als Sepsis induzierte Hypotonie trotz adäquater Flüssigkeitsgabe. Die schwere Sepsis und der septische Schock gehen mit einer hohen Letalität einher [92]. Eine frühzeitige



Diagnosestellung und Therapie ist für einen guten Ausgang entscheidend. Die wichtigste Initialbehandlung bei Patienten mit schwerer Sepsis und/oder septischem Schock besteht aus der Korrektur der Hypoxie und der Hypotension sowie der sofortigen kalkulierten antimikrobiellen Therapie innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme. Bezüglich der Therapie der Schock-assoziierten Hypotension galten seit der Arbeit von Rivers et al. Parameter wie ZVD, zentralvenöse Sättigung, mittlerer arterieller Druck und Hämatokrit als strikte Zielgrößen [92,290]. Zwei aktuelle randomisierte Multizenterstudien zeigten jedoch, dass das Erreichen dieser Zielparameter nicht mit einer verbesserten Prognose gegenüber einer Standardtherapie assoziiert ist [291,292]. Demgegenüber scheinen wenige, einfache Zielparameter auszureichen. In der ProCESS Studie wurde in der Standardtherapie als Zielparameter ein systolischer Blutdruck von 100 mmHg angegeben. Bei einem Hb < 7,5 mg/dl bestand die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. In beiden Studien wurden in den ersten 6 Stunden 3-5 Liter kristalloide Flüssigkeit infundiert. Konnte der Blutdruck durch Flüssigkeitsgabe nicht verbessert werden oder entwickelte sich ein Lungenödem, wurden Vasopressoren eingesetzt [291].

Aktuell wird die Echokardiographie zur Bestimmung der kardialen Funktion und des Füllungszustandes des rechten Ventrikels und der Vena cava eingesetzt. Ausführliche Empfehlungen zur Therapie der Sepsis finden sich in der „Surviving Sepsis Campaign“ [92].

### **5.6 Welche anderen supportiven Maßnahmen sind indiziert?**

- E46 Stabile Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sollen eine Frühmobilisation erhalten. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E47 Bei hospitalisierten Patienten mit bereits vorbestehender kardiovaskulärer Indikation für Acetylsalicylsäure (ASS)(KHK, pAVK, Z. n. Schlaganfall) soll ASS im Rahmen der Pneumonie fortgeführt oder (falls nicht vorbestehend) begonnen werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E48 Bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ohne vorbestehende kardiovaskuläre Indikation für ASS, aber kardiovaskulären Risikofaktoren (inhalatives Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes) kann ASS erwogen werden (z. B. 300mg/d für 1 Monat). Schwache Empfehlung, Evidenz C.
- E49 Patienten mit im Rahmen der Pneumonie zunehmender Obstruktion bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD oder Asthma) sollen systemische Steroide adjuvant entsprechend den üblichen Therapiestandards für 5 bzw. 7 Tage erhalten. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E50 Instabile Patienten mit septischen Schock sollten bei fehlendem Ansprechen auf Volumen- und Katecholamintherapie (entsprechend den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign) Hydrocortison erhalten. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E51 Bei hospitalisierten Patienten ohne im Rahmen der Pneumonie zunehmende Obstruktion oder septischen Schock wird eine routinemäßige Therapie mit systemischen Steroiden derzeit nicht empfohlen. Moderate Empfehlung, Evidenz C
- E52 Patienten mit schwerer Influenza-Pneumonie (ohne Asthma oder COPD) sollten keine systemischen Steroide erhalten. Moderate Empfehlung, Evidenz A.

### **5.6.1 Frühmobilisation**

Zur Frühmobilisation gibt es nur eine randomisierte Studie. In dieser wurde eine um ca. einen Tag kürzere Hospitalisationszeit für Patienten mit erfolgter Frühmobilisation im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben. Sie ist definiert als ein Aufenthalt außerhalb des Bettes für die Dauer von mindestens 20 Minuten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme [293]. Naturgemäß kann diese nur bei stabilen Patienten durchgeführt werden.

### **5.6.2 Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS)**

Vor allem in der Frühphase einer ambulant erworbenen Pneumonie treten in 12-18% der hospitalisierten Patienten kardiovaskuläre Komplikationen, auch in Form eines akuten Koronarsyndroms (ACS) auf. Diese kardialen Ereignisse haben einen signifikanten Einfluss auf die Hospital-Letalität, aber auch die Langzeitprognose. Besonders gefährdet sind Patienten mit schwerer Pneumonie und vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (u. a. arterielle Hypertonie, Diabetes und vorbekannte KHK) [73,294,295].

In einer multizentrischen prospektiven Studie (n=185) konnte durch eine supportive Therapie mit 300 mg ASS pro Tag (Therapiedauer 1 Monate) das ACS-Risiko und auch die kardiovaskuläre Letalität bei hospitalisierten Patienten signifikant reduziert werden [296]. In einer weiteren Untersuchung war eine bestehende ASS-Einnahme mit einer signifikant geringeren Hospital- und Langzeit-Letalität assoziiert [297]. Dagegen wirkten 100 mg ASS pro Tag in einer rezenten Studie nicht protektiv gegen einen Myokardinfarkt im Rahmen der Pneumonie [298].

ASS scheint somit protektive Potentiale gegen kardiale Komplikationen im Rahmen der Pneumonie zuzukommen. Die meisten Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bzw. kardialer Komorbidität nehmen allerdings bereits seit längerem ASS ein. Es ist aktuell noch nicht möglich, das Ansetzen von ASS im Rahmen einer adjuvanten Therapie generell zu empfehlen. Ebenso ist nicht geklärt, in welcher Dosis und bei welchen Patienten eine adjuvante ASS-Therapie Vorteile bringt.

### **5.6.3 Therapie mit systemischen Glucokortikoiden (sGC)**

Die supportive Therapie mit systemischen Steroiden ist bei einigen infektionsassoziierten Krankheitsbildern anerkannter Therapiestandard (bakterielle Meningitis, ZNS-Tuberkulose, Pneumocystis jirovecii Pneumonie, septischer Schock) [299]. Gleiches gilt für Patienten mit Asthma oder COPD, die sich im Rahmen einer ambulant erworbenen Pneumonie respiratorisch verschlechtern und systemische Steroide zur Behandlung der gleichzeitig exazerbierten obstruktiven Lungenerkrankungen benötigen [300,301].

Für Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie beschränkte sich der Nutzen einer supportiven systemischen Steroidtherapie trotz einer Vielzahl von klinischen Studien (meist kleinerer Fallzahl), systematischen Reviews und Metaanalysen bis 2013 auf eine Verkürzung der Hospitalisationszeit. In den systematischen Reviews und Metaanalysen wurde aber wiederholt darauf hingewiesen, dass bei schwerer Pneumonie systemische Steroide die Letalität möglicherweise vermindern können und zur Beantwortung der Frage größere prospektive Studien notwendig sind [302-307].

2015 wurde die erste ausreichend große, doppel-blinde, multizentrische RCT (n=785 hospitalisierte Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie; 70% PSI III-V; 20% Diabetiker, 17% COPD) zum Thema veröffentlicht [308]. Durch eine 7-tägige Therapie mit 50 mg Prednison pro Tag konnten eine klinische Stabilität (definiert als: 24 h Temperatur  $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ , Herzfrequenz  $\leq 100/\text{min}$ , Atemfrequenz  $\leq$

24/min, systolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg, normale Vigilanz, orale Nahrungsaufnahme,  $\text{PaO}_2 \geq 60$  mmHg oder  $\text{pSO}_2 \geq 90\%$ ) 1,4 Tage früher erreicht (3,0 versus 4,4 Tage; HR 1,33;  $p < 0,001$ ), die Patienten einen Tag eher auf orale Antibiotika umgestellt (4,0 versus 5,0 Tage,  $p = 0,011$ ) und einen Tag früher aus dem Krankenhaus entlassen werden (6,0 versus 7,0 Tage, HR 1,19,  $p = 0,012$ ). Der beobachtete Nutzen der systemischen Steroid-Therapie war unabhängig vom primären CRP Wert, PSI Score, positiven Blutkulturen und einer vorbekannten COPD. Unter sGC traten tendentiell weniger Pneumonie-assoziierte Komplikationen auf (ARDS, Empyeme, u.a.; OR 0,46 (0-22-0-98),  $p = 0,05$ ) und speziell Patienten mit Sepsis schienen mehr von systemischen Steroiden zu profitieren (n.s.). Die Studie war nicht für den Endpunkt Letalität ausgelegt. Insgesamt traten signifikant mehr insulinpflichtige Hyperglykämien auf (19 versus 11%, OR 1,96,  $p = 0,001$ ). Kritisch muss eingewendet werden, dass die Patienten überwiegend leichtgradige Pneumonien aufwiesen. Nur 4,8% wurden auf der Intensivstation behandelt, die Letalität betrug nur 3,4%. Desweiteren ist die Validität und klinische Relevanz der gefundenen Effekte zu hinterfragen.

In einer zweiten Studie aus Spanien erhielten 120 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und einer hohen inflammatorischen Reaktion, definiert als  $\text{CRP} > 15$  mg/dL  $2 \times 0,5$  mg/kg Methylprednisolon für 5 Tage innerhalb von 36 Stunden nach Krankenhausaufnahme oder Placebo. Primärer Endpunkt war das klinische Therapieversagen, zusammengesetzt aus drei bzw. fünf Variablen (frühes Therapieversagen: Schock oder Beatmung im Verlauf oder Tod binnen 72 Stunden; spätes Therapieversagen: radiologische Progredienz, persistierendes respiratorisches Versagen, Schock oder Beatmung im Verlauf oder Tod nach 72-120 Stunden). Ein Therapieversagen wurde in 13% versus 31% der Patienten beobachtet ( $p = 0,02$ ). Die Letalität war numerisch mit 10% versus 15% geringer, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine Hyperglykämie entwickelte sich in 18% versus 12%,  $p = 0,34$  [309].

Auch diese Ergebnisse sind kritisch zu interpretieren. Die zusammengesetzte Variable „Therapieversagen“ öffnet Raum für Fehldeutungen. Der signifikante Unterschied ergab sich aus Unterschieden im späten Therapieversagen, vor allem aus der radiologischen Progredienz sowie der Entwicklung eines septischen Schocks später als 72 Stunden nach Aufnahme. Eine radiologische Progredienz reflektiert jedoch per se kein Therapieversagen, sondern nur zusammen mit klinischer Instabilität. Die späte Entwicklung eines septischen Schocks ist ein klinisch mehrdeutiges Ereignis, das nicht mehr ohne weiteres auf die Pneumonie selbst zurückgeführt werden kann. Hier fehlen jedoch nähere Angaben der Autoren. Schließlich wurden in knapp acht Jahren aus drei großen Krankenhäusern gerade einmal 120 Patienten randomisiert, was die Möglichkeit eines Selektions-Bias eröffnet.

In den nächsten Jahren werden die Ergebnisse weiterer Studien erwartet, die mehr Informationen zum Nutzen von systemischen Steroiden bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie liefern werden [310].

Eine spezielle Situation liegt bei Patienten mit Influenza-assoziiertes ambulant erworbener Pneumonie vor. Hier zeigte die überwiegende Zahl der Studien, dass eine supportive Therapie mit systemischen Steroiden keinen Nutzen beziehungsweise sogar eine höhere Komplikationsrate und Letalität bedingt. Die entsprechende Metaanalyse von 2015 spricht sich daher gegen eine solche Therapie bei schweren Influenza-Erkrankungen aus und unterstreicht somit die WHO Empfehlung von 2010 [311,312].

Für Asthmatiker und COPD-Patienten, die im Rahmen einer Influenza-Infektion eine Zunahme der Obstruktion erfahren, darf diese Schlussfolgerung nicht unkritisch übernommen werden. Diese Patienten benötigen zur respiratorischen Stabilisierung auch im Rahmen einer Influenza-Infektion systemische Steroide [313].

Der Stellenwert von systemischen Steroiden bei schweren Influenza-Erkrankungen mit septischen Schock oder ARDS kann aktuell noch nicht beurteilt werden.

## **6.0 Therapieversagen**

E53 Ein Therapieansprechen soll klinisch anhand von Stabilitätskriterien bestimmt werden, die in einem (schweregradabhängigen) Zeitkorridor erreicht sein sollten. Serielle Bestimmungen des CRP bzw. PCT initial und 3-4 Tage nach Beginn der antimikrobiellen Therapie sollen zusätzlich zur Bestimmung des Therapieansprechens gemessen werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.

E54 Bei Therapieversagen soll folgendes diagnostisches Vorgehen erfolgen; Starke Empfehlung, Evidenz B.

- 1) Erneute Anamnese, klinische Untersuchung, Einbeziehung epidemiologischer Daten
- 2) Überprüfung der bisherigen antimikrobiellen Substanzauswahl und -dosierung
- 3) Suche nach infektiösen Komplikationen
- 4) Suche nach nichtinfektiösen Komplikationen (dekompenzierte Komorbidität)
- 5) Suche nach einem extrapulmonalen Infektionsfokus

E55 Folgende Prinzipien sollen bei der antimikrobiellen Therapie der progredienten Pneumonie beachtet werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.

- 1) Umstellung auf eine antimikrobielle Therapie gemäß den Empfehlungen dieser Leitlinie im Falle einer nicht leitliniengerechten initialen kalkulierten Behandlung
- 2) Wechsel der antimikrobiellen Substanz bzw. der Substanzklasse
- 3) Überprüfung der initialen antimikrobiellen Therapie auf bestehende Lücken im antimikrobiellen Spektrum
- 4) Immer Kombinationstherapie unter Beibehaltung einer Aktivität gegen *S.pneumoniae* und mit einem breiten antimikrobiellen Spektrum unter Einschluss von „atypischen Erregern“, Enterobakterien und *P. aeruginosa*
- 5) Immer parenterale Verabreichung

## **6.1 Wie ist ein Therapieversagen definiert und wie wird es diagnostiziert?**

### **6.1.1. Definitionen**

#### **6.1.1.1. Kriterien des Therapieansprechens**

Klinische Stabilität ist definiert durch Erreichen der Stabilitätskriterien (siehe 4.9.1) [97,186,314]. Die mediane Zeit zum Erreichen klinischer Stabilität bei hospitalisierten Patienten ist abhängig vom Schweregrad und beträgt für PSI I-IV 3 Tage, für PSI V 5 Tage [186,315].

#### **6.1.1.2. Klassifikation des Therapieversagens**

In der Literatur finden sich mehrere Definitionen des Therapieversagens, aus denen eine Klassifikation abgeleitet werden kann [81,315-324]. Dabei wird zwischen primärem und sekundärem Therapieversagen unterschieden, beim primären Therapieversagen ergeben sich drei verschiedene

Formen. Diese Klassifikation impliziert unterschiedliche diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen je nach Typ des Therapieversagens.

*Primäres Therapieversagen: progrediente Pneumonie (progressive pneumonia)*

Eine progrediente Pneumonie ist definiert als klinische Zustandsverschlechterung mit Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz und / oder anderen schweren Organdysfunktionen oder eines septischen Schockes trotz adäquater initialer antimikrobieller Therapie [97].

Ein Krankheitsprogress tritt meist innerhalb der ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn ein und ist bei hospitalisierten Patienten mit einer hohen Letalität assoziiert [315,317]. Ein radiologischer Progress der Infiltrate weist nur bei gleichzeitig progredienter klinischer Symptomatik auf ein Therapieversagen hin. Deshalb wird eine kurzfristige radiologische Verlaufskontrolle innerhalb der ersten drei Tage nach Therapiebeginn nur bei klinischer Verschlechterung empfohlen.

*Primäres Therapieversagen: verzögert ansprechende Pneumonie (nonresponding pneumonia)*

Eine verzögert ansprechende Pneumonie ist definiert als fehlendes Erreichen klinischer Stabilität (Definition siehe oben) nach 72 Stunden antimikrobieller Therapie, jedoch ohne Progredienz.

*Primäres Therapieversagen: persistierende Pneumonie*

Eine persistierende Pneumonie liegt vor, wenn eine vollständige Rückbildung des Infiltrats in der Röntgenthorax-Aufnahme > 30 Tage nach Ausbildung der Pneumonie ausbleibt [97].

Die Rückbildungszeiten sind abhängig von Lebensalter, Komorbidität, Schweregrad der Pneumonie und ursächlichem Erreger und mit 2 bis 16 Wochen entsprechend variabel. Das prämorbidem Niveau des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit wird allerdings in der Mehrzahl der Fälle nicht vor Ablauf von mindestens 30 Tagen und gelegentlich sogar erst nach bis zu sechs Monaten erreicht. Nach schweren Verlaufsformen kann eine vollständige restitutio ad integrum auch ausbleiben [325-329].

*Sekundäres Therapieversagen*

Nach Definition handelt es sich hier um eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik nach initialer klinischer Stabilisierung.

*Dynamik der inflammatorischen Reaktion*

Für die Diagnose eines Therapieversagens kann die sequenzielle Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) bzw. des Procalcitonins (PCT) hilfreich sein; in der externen Qualitätssicherung wird die Bestimmung eines der beiden Parameter gefordert. Hier handelt es sich um eine Untersuchung, die das klinische Urteil unterstützen soll.

Dabei gelten folgende Regeln: ein Abfall des CRP am vierten Tag um > 50% vom Ausgangswert geht mit einer günstigen Prognose einher und kann helfen, Patienten mit einem verzögerten Ansprechen von Patienten mit einem Therapieversagen (CRP-Abfall nach 72 Stunden Therapie 25-50% vom Ausgangswert) zu unterscheiden [189]. Ebenso sind ansteigende Werte des PCT mit einer erhöhten Letalität, abfallende Werte mit einem günstigen Ausgang verbunden [330-332]. Ein persistierend erhöhtes CRP oder PCT allein reicht für die Diagnose eines Therapieversagens keinesfalls aus, sondern muss im Kontext der klinischen Situation interpretiert werden.

## 6.2. Inzidenz und Prognose des Therapieversagens

In der Literatur finden sich für das Therapieversagen Inzidenzraten von 6% bis 31% [81,318,319,333,324], wobei 5-13% aller Patienten mit hospitalisierter ambulant erworbener Pneumonie eine progrediente Pneumonie entwickeln [81,315,317]. Nach Erreichen klinischer Stabilität sinkt die Rate auf annähernd 1% [186]. Eine progrediente Pneumonie führt zu einer bis zu 10-fach erhöhten Letalität bei hospitalisierten Patienten [315-317,324]. Besonders hoch ist die Letalität auch bei Therapieversagen infolge einer sekundären, nosokomial erworbenen Pneumonie [316,334].

## 6.3 Welche Ursachen sind für ein Therapieversagen in Betracht zu ziehen?

Die möglichen Gründe für ein Therapieversagen beinhalten infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen (siehe Tabelle 16) [97,315]. In etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle mit definierten Gründen liegen infektiologische Erklärungen für ein Therapieversagen vor, wobei bei jeweils 10% bis 20% der Patienten neu diagnostizierte Erreger (initial ohne Erregernachweis), persistierende Erreger oder neu identifizierte nosokomiale Erreger ursächlich in Frage kommen [315,316]. Bei bis zu 80% der Patienten mit Therapieversagen im Sinne einer progredienten Pneumonie ist das Versagen direkt auf die pulmonale Infektion und die damit verbundene systemische Inflammation (schwere Sepsis bzw. septischer Schock) zurückzuführen [81]. Je nach klinischem Erscheinungsbild des Therapieversagens (progrediente Pneumonie; verzögert ansprechende Pneumonie) und zeitlichem Verlauf kommen unterschiedliche Ursachen für das Therapieversagen in Frage.

Typen des Therapieversagens	Ursachen
Inadäquate initiale Therapie	Falsche Zuordnung innerhalb der Pneumonietriade Nichteinhalten von Leitlinien der Therapie Bei ambulanten Patienten schlechte Therapiecompliance
Erregerassoziertes Therapieversager	Primär resistente Erreger Bisher nicht erfasste Erreger Persistierende Erreger erworbene Resistenz Superinfektion
Komplikationen	Empyem, Abszess Metastatische Streuung
Sonderformen der Pneumonie	Aspirationspneumonie Retentionspneumonie Seltene Erreger
Verzögerte Abheilung durch Wirtsfaktoren, Erregerfaktoren und Schweregrad	Alter, Komorbidität, z.B. Legionellen, PSI (pneumonia severity score)
Pseudo-Therapieversagen („mimics“)	Interstitielle Lungenerkrankungen Tumore Lungenstauung Embolien/Lungeninfarkte

Tab. 16: Typen und Ursachen eines Therapieversagens.

Eine bisher unerkannte HIV-Infektion kann ebenfalls Ursache für eine progrediente Pneumonie sein [335]. Ein klinischer Progress später als 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme ist häufig mit einem komplizierten parapneumonischen Erguss bzw. Empyem, einer nosokomialen Superinfektion (sekundäres Therapieversagen) oder einer nichtinfektiösen Ursache assoziiert [97]. Darüberhinaus kommt auch Begleiterkrankungen eine Bedeutung zu, da sie im Rahmen der akuten systemischen Inflammation exazerbieren können. Dies kann wie ein Nichtansprechen auf die Therapie imponieren. Aus mehreren Studien ist bekannt, dass es gerade in der Akutphase einer ambulant erworbenen Pneumonie gehäuft zum Auftreten von akuten Koronarsyndromen bis hin zu akuten Myokardinfarkten kommen kann [336,337].

Als Risikofaktoren für ein Therapieversagen wurden in Studien neben einem höheren Lebensalter das Vorliegen eines höheren Pneumonieschweregrades, multilobärer oder abszedierender Infiltrate, eines Pleuraergusses, einer Leukopenie, einer Thrombopenie, einer Lebererkrankung oder Herzinsuffizienz, der Nachweis von Legionellen oder Enterobakterien sowie eine inadäquate initiale antimikrobielle Therapie identifiziert [81,315,317].

#### **6.4 Welche Diagnostik ist bei einem Therapieversagen indiziert?**

Jedes Therapieversagen sollte eine systematische Differentialdiagnose entlang genannter Definitionen und Ursachen nach sich ziehen. Allerdings dürfen bei klinisch instabilen Patienten die diagnostischen Massnahmen oder das Warten auf Befunde unter keinen Umständen eine Therapieanpassung verzögern, da jede Verzögerung mit einer Erhöhung der Letalität einhergeht [91]. Im Einzelnen richtet sich das diagnostische Vorgehen nach dem klinischen Erscheinungsbild des Therapieversagens.

Neben der Überprüfung der korrekten Wahl und Dosierung sowie regelmäßigen Verabreichung bzw. Einnahme der antimikrobiellen Substanzen kann in Abhängigkeit von der Klinik eine erweiterte bildgebende Diagnostik (Thorax-CT, Sonographie, Echokardiographie) sowie eine Bronchoskopie mit BAL und/oder transbronchialer Biopsie bzw. transthorakaler Lungenbiopsie indiziert sein [338-342]. Im Falle des sekundären Therapieversagens sind vor allem ein komplizierter parapneumonischer Erguss bzw. ein Empyem, eine nosokomiale Pneumonie sowie nichtinfektiöse Ursachen auszuschließen.

Folgende Untersuchungen können im Einzelfall erwogen werden:

- 1) Mikrobiologische Sputumdiagnostik bei purulentem Sputum und Gewährleistung der notwendigen logistischen Voraussetzungen mit Gramfärbung, Kultur und Empfindlichkeitsprüfung, abhängig von klinischer Situation und Vorgeschichte Färbungen und Spezialkulturen auf seltene Erreger wie Mykobakterien, Nokardien oder Pilze
- 2) Entnahme von zwei Blutkulturen (zwei mal zwei Flaschen) von unterschiedlichen Lokalisationen
- 3) Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage mit Gramfärbung, quantitativer Bakterienkultur mit Empfindlichkeitsprüfung, abhängig von klinischer Situation und Vorgeschichte Färbungen und Spezialkulturen sowie ggf. Einsatz molekulargenetischer Verfahren zum Nachweis seltener Erreger wie Mykobakterien, Legionellen, Pilze, Viren, Nokardien [316,342]
- 4) L. pneumophila-Antigen-Nachweis (Serogruppe 1) aus Urin
- 5) Nachweis von NAT und/oder IgM-Antikörpern gegen M. pneumoniae
- 6) diagnostische Pleuraergusspunktion bei Vorliegen eines Pleuraergusses. Aufarbeitung klinisch-chemisch (pH, Eiweiß, LDH), zytologisch, mikrobiologisch (Gramfärbung, Bakterienkultur und Empfindlichkeitsprüfung, abhängig von klinischer Situation und Vorgeschichte Färbungen und Spezialkulturen und ggf. molekulargenetischer Verfahren zum Nachweis von Mykobakterien).

- 7) Bildgebung: Computertomographie des Thorax [343,344], transthorakale Echokardiographie.
- 8) ggf. transbronchiale bzw. transthorakale Lungenbiopsie oder video-assistierte Thorakoskopie
- 9) Ausschluss einer immunsupprimierenden Erkrankung (z. B. HIV-Test)

#### **6.4.1 Progrediente Pneumonie**

Bei der progredienten Pneumonie stehen das intensivmedizinische Management zur Stabilisierung bzw. Sicherstellung der Organfunktion und die rasche Umstellung der antimikrobiellen Therapie im Vordergrund. Diagnostische Maßnahmen dürfen die Therapieoptimierung nicht verzögern. Die Diagnostik sollte sich bei progredienter Pneumonie vorwiegend auf infektiöse Ursachen konzentrieren [81,316]. Als Erreger progredienter Pneumonien kommen in erster Linie in Betracht: *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *S. aureus* (selten MRSA), Enterobakterien und *P. aeruginosa* [317,338,339]. Komplikationen wie Pleuraempyem und Abszessbildung müssen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus gilt es, mögliche extrapulmonale Infektionsfoci aufzuspüren.

#### **6.4.2 Verzögert ansprechende Pneumonie**

Bei Nichtansprechen auf eine initiale Therapie ohne klinische Progression liegt in der Hälfte der Fälle lediglich eine verzögert abheilende Pneumonie vor, bei den übrigen Patienten sind vorwiegend seltene oder ungewöhnliche Erreger wie Mykobakterien, Pilze, Nokardien und nichtinfektiöse Ursachen zu annähernd gleichen Teilen nachweisbar.

### **6.5 Welche Patienten sollten eine kalkulierte antimikrobielle Therapie des Therapieversagens erhalten, und welche sollte das sein?**

#### **6.5.1 Progrediente Pneumonie**

Im Vordergrund stehen die Überwachung und rasche Stabilisierung der Organfunktionen sowie die prompte parenterale Verabreichung einer adäquaten kalkulierten antimikrobiellen Kombinationstherapie entsprechend der Empfehlungen für einen schweren Verlauf.

#### **6.5.2 Verzögert ansprechende Pneumonie**

Bei fehlender klinischer Stabilität nach 72 Stunden sollte sich die Therapie an den Ergebnissen der initialen und im Rahmen der Evaluation des Therapieversagens durchgeführten diagnostischen Maßnahmen orientieren.

### **7.0 Lungenabszess und Pleuraempyem**

E56 Bei Nachweis von einschmelzenden Infiltraten oder eines Abszesses soll über die Standarddiagnostik hinaus die Durchführung einer Computertomografie des Thorax zur Beurteilung der Abszesslokalisation und ggf. differenzialdiagnostischen Abklärung erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz C.

E57 Zusätzlich sollte eine Bronchoskopie zum mikrobiologischen Erregernachweis sowie zum Ausschluss einer poststenotischen Genese erfolgen. Moderate Empfehlung, Evidenz C.

E58 Die kalkulierte antimikrobielle Initialtherapie soll primär parenteral mit einer der geprüften Optionen Aminopenicillin plus Betalaktamasehemmer, Clindamycin plus Cephalosporin (Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim) oder Moxifloxacin erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.



- E59 Die Therapie soll nach radiologischem Ansprechen bis zur Ausheilung der Abszedierung fortgeführt werden. Eine orale Sequenztherapie bei klinischem und radiologischem Ansprechen soll erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E60 Bei Versagen der antimikrobiellen Therapie sollte nach erneuter differentialdiagnostischer Klärung die interne oder externe Drainageanlage unter Steuerung durch bildgebende Verfahren oder die Resektion erwogen werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E61 Bei sekundärer Abszessgenese soll eine kausale Therapie angestrebt werden. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E62 Bei allen Patienten mit einem parapneumonischen Pleuraerguss soll eine frühe Thorakozentese erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E63 Es soll eine makroskopische Beurteilung und eine bakteriologische Analyse angeschlossen werden sowie bei allen nicht eitrigen Ergüssen eine Bestimmung des pH-Wertes. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E64 Die systemische antimikrobielle Therapie soll das Erregerspektrum pleuraler Infektionen umfassen; dieses schließt auch Anaerobier mit ein. Bei Vorliegen bakterieller Kulturergebnisse soll die Therapie gegebenenfalls angepasst werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E65 Bei klarem Erguss mit einem pH < 7,2, Hinweisen auf eine Organisation, dem pleuralen Nachweis von Bakterien oder bei Vorliegen eines Pleuraempyems soll unverzüglich eine effektive Drainage durchgeführt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E66 Bei einem septierten Erguss und ineffizienter Drainage soll entweder eine intrapleurale Behandlung mit Fibrinolytika oder eine Sanierung durch VATS erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B.

### **7.1 Wie wird ein Lungenabszess diagnostiziert und behandelt?**

Die nekrotisierende oder abszedierende Pneumonie ist eine wichtige Komplikation der ambulant erworbenen Pneumonie. Der Übergang von einer Pneumonie mit Nachweis einzelner nekrotischer Areale im Infiltrat bis zum ausgedehnten Lungenabszess ist fließend, eine formale Abgrenzung und Definition bisher nicht etabliert. So fand sich in einer Studie bei Patienten mit Pneumokokkenpneumonie in 6,6% ein Nachweis nekrotisierender Infiltrate in der CT, ohne dass Schweregrad und Letalität signifikant beeinflusst wurden [345]. Auch für Legionellenpneumonien wurden abszedierende Verläufe bei bis zu 23% der Patienten beschrieben [346].

Unterschieden werden primäre und sekundäre Abszesse [347,348]. Die Pathogenese der primären Lungenabszesse beruht hauptsächlich auf Mikroaspirationen bei gestörter Clearance oder einer hohen Virulenz der Erreger [345,347,348]. Risikofaktoren für die Aspiration sind neurologische Erkrankungen, Bewusstseinsstörungen, Alkoholabusus, Sedativa, Schluckstörungen, ösophageale Pathologien und eine eingeschränkte Dentalhygiene [348,349-355]. Sekundäre Lungenabszesse finden sich bei bronchialer Obstruktion durch Neoplasien oder Fremdkörper mit poststenotischer Pneumonie, durch Einschmelzung und Superinfektion von Infarktpneumonien und selten auch bei Bakteriämien z. B im Rahmen von Trikuspidalklappen-Endokarditiden. In zwei deutschen Studien konnte in 4-6% der Fälle einer Aspirationspneumonie oder abszedierenden Pneumonie bronchoskopisch ein Lungenkarzinom nachgewiesen werden [356,357].

Zum Ausschluss einer sekundären Genese ist daher eine erweiterte diagnostische Abklärung erforderlich. Die Anfertigung einer CT des Thorax ist indiziert, um die Lokalisation und die Größe der Abszesse sowie ihre Nähe zu angrenzenden Strukturen (Pleura) beurteilen zu können und diagnostische (Bronchoskopie) sowie ggf. therapeutische (Abszessdrainage) Interventionen zu planen. Auch aus differenzialdiagnostischen Erwägungen zur Abgrenzung von nichtinfektiösen kavitären Lungenerkrankungen (nekrotisierende Karzinome, Lungeninfarkte, Einschmelzungen im Zusammenhang mit rheumatologischen Erkrankungen wie Mb. Wegener) oder seltener Ätiologien (z. B. *Aspergillus spp.*, atypische Mykobakterien) kann die CT-Bildgebung hilfreich sein [358-366]. Ferner ist im Regelfall zum Ausschluss einer endobronchialen Obstruktion und zur mikrobiologischen Erregergewinnung eine bronchoskopische Diagnostik erforderlich [348,356,357].

Die Ätiologie des Lungenabszesses ist fast ausschließlich bakteriell. Mischinfektionen wurden in 21-55% der Fälle mit Erregernachweis gefunden [356,357,367-371]. Aktuelle Studien zur bakteriellen Ätiologie sind jedoch meist durch Einschränkungen in der mikrobiologischen Diagnostik bei bestehender antimikrobieller Vortherapie limitiert. Zwei neuere deutsche Studien zeigten bei einem gemischten Patientenkollektiv mit Aspirationspneumonie oder Lungenabszess grampositive Erreger in 59-88%, gramnegative Erreger in 72-74% und anaerobe Erreger in 13-43% der Fälle, am häufigsten wurden Streptokokken und *S. aureus* nachgewiesen [356,357]. Seltene Erreger wie „community acquired“ MRSA, Aktinomyzeten, Nokardien, Mykobakterien, Echinokokken oder nekrotisierende Aspergillusinfektionen müssen im Einzelfall auch bei immunkompetenten Patienten in Betracht gezogen werden.

Die Therapie von Lungenabszessen beruht auf folgenden Grundlagen:

1. Beseitigung der Ursache bei sekundärer Genese (z. B. Beseitigung einer Obstruktion, Therapie eines Aspirationssyndroms oder Optimierung der Immunfunktion)
2. prolongierte antimikrobielle Therapie und
3. ggf. interne/externe Drainage einer Abszeshöhle bei Therapieversagen.

Die Studienlage zur antimikrobiellen Therapie von abszedierenden Pneumonien ist begrenzt. Das Spektrum der kalkulierten Therapie sollte grampositive, gramnegative und anaerobe Bakterien einschließen, eine Wirksamkeit gegen Pneumokokken und *S. aureus* muss stets berücksichtigt werden. Initial sollte eine intravenöse Therapie erfolgen [356,357].

Clindamycin war in älteren Studien einer Therapie mit Penicillin oder Metronidazol überlegen [372-374]. Es sollte zur Erfassung gramnegativer Bakterien z. B. mit einem Cephalosporin kombiniert werden [356]. Ein Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor oder Moxifloxacin sind als gleichwertige Alternativen anzusehen [356,357,375,376].

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie muss individuell gesteuert werden. Grundsätzlich sollte sie bis zur klinischen Ausheilung in Kombination mit einer radiologischen Befundrückbildung fortgesetzt werden. Dies bedeutet häufig eine Therapiedauer von vier bis acht Wochen, in einzelnen Fällen aber auch von drei bis sechs Monaten [356,357,376]. Nach klinischem Ansprechen und radiologisch dokumentierter Rückbildung der Größe des Abszesses kann auf eine orale Therapie umgestellt werden [356,357,376]. Die antimikrobielle Therapie eines Lungenabszesses führt in 75–90% der Fälle zur Ausheilung [348,356,357,373-377].

Die Drainage von Abszeshöhlen geschieht meist spontan nach intern. Eine Option zur Behandlung von Therapieversagen unter konservativer Therapie und ohne nachweisbare endogene Drainage

bieten interne und externe Drainagen. Die Katheter-Einlageverfahren sind vielfältig und umfassen bronchoskopische Verfahren [378] sowie das Einlegen unter Durchleuchtungs- oder CT-Kontrolle [379-382]. Eine transpulmonale Drainage sollte jedoch wegen des hohen Risikos eines Empyems vermieden werden. Die Erfolgsrate dieser Verfahren ist hoch.

Die chirurgische Therapie hat nur noch wenige Indikationen: die chirurgische Sanierung von Komplikationen (pulmonale Blutung, Empyem durch Fistelbildung, konservativ nicht beherrschbare Sepsis), der Verdacht einer malignen Genese bei fehlendem Therapieansprechen und die Entfernung großer, unter konservativer Therapie nicht schließender Resthöhlen [383,384].

## **7.2 Wie wird ein Pleuraempyem diagnostiziert und behandelt?**

Bei 20-50% der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wird bei Diagnosestellung oder im Verlauf ein begleitender Pleuraerguss diagnostiziert [385-388]. Der Erguss bildet sich aufgrund einer entzündlich bedingt erhöhten Kapillarpermeabilität oder nach Übergreifen der Lungenentzündung auf die Pleura visceralis [389]. Bei einem Teil dieser Erkrankungen entwickelt sich dann durch bakterielle Pleurainvasion eine pleurale Infektion bis hin zur eitrigen Pleuritis (Pleuraempyem). Eine pleurale Infektion verlängert die Dauer der Erkrankung und des Krankenhausaufenthaltes und kann mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer ITS-Aufnahme und einer erhöhten Letalität assoziiert sein [388,390,391]. Risikofaktoren dieser Komplikation sind Diabetes mellitus, systemische Kortikosteroidtherapie, gastroösophagealer Reflux und Alkohol- oder i.v. Drogenmissbrauch [388,391,392]. Angaben zur Bakteriologie der pleuralen Infektion variieren mit dem Schweregrad, der Komorbidität und den Nachweismethoden [392]. Streptokokken, *S. aureus*, Enterobakterien und Anaerobier sind die häufigsten Isolate. Sie umfassen bis zu 90% des Erregerspektrums [392].

Im Gefolge des pleuralen Bakterieneintrittes kommt es im Erguss zur Akkumulation von sauren Metaboliten (Abfall des pH-Wertes), zur Glukoseutilisation (Abfall der Glukosekonzentration) und zum Anstieg der Leukozytenzahl und der Konzentration der Laktatdehydrogenase (LDH) [386,389]. Reaktiv folgt eine vermehrte Fibrozytogenese bis hin zum Fibrothorax. Der Übergang vom unkomplizierten parapneumonischen Erguss zur pleuralen Infektion ist gekennzeichnet durch einen Anstieg der Proteinkonzentration und einen Abfall des pH-Wertes im Erguss auf  $< 7,20$  und der Glukosekonzentration [385,386,393]. Das Vorliegen einer Pleurainfektion sollte bei allen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und fortgesetzten systemischen Entzündungszeichen (klinisch oder laborchemisch), bei Nachweis eines Pleuraergusses im Röntgenbild und bei jeder stationären Aufnahme geklärt werden. Es soll eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine thorakale Ultraschalluntersuchung erfolgen.

Bei sonographischem Nachweis einer Erguslamelle ipsilateral zum Infiltrat muss unter sonographischer oder ersatzweise unter Durchleuchtungskontrolle bei fehlender Kontraindikation und ausreichender Flüssigkeitsmenge eine diagnostische Pleuraergusspunktion ohne Verzögerung durchgeführt werden. Eine Echogenität der Ergussflüssigkeit und Befunde der Ergussorganisation (Septierung, Pleuraverdickung, Fibrose) sind zuverlässige Hinweise auf eine pleurale Infektion.

Der gewonnene Erguss wird makroskopisch beurteilt, dabei sichern die Trübung oder der Eiternachweis die Pleurainfektion. Aus einem nichteitrigen Erguss soll unverzüglich der pH-Wert bestimmt werden [390,394]. Obligat ist bei jedem Punktat die Durchführung einer bakteriellen Kultur (aerob und anaerob) sowie eine Gramfärbung. In einer randomisierten Studie zu pleuralen Infektionen waren bei 54% der Patienten die Pleuraergusspunktate Kultur-positiv, dagegen die Blutkultur in 12%

[392]. Zudem sollten mindestens die Proteinkonzentration sowie die LDH im Erguss und eine zytologische Diagnostik erfolgen. Im seltenen Fall einer auf diese Weise technisch nicht durchführbaren Ergussgewinnung kann sie bei fortbestehendem Verdacht CT-gesteuert erfolgen. Das Material wird kategorisiert als unkomplizierter parapneumonischer Erguss (klar, nicht septiert, pH  $\geq$  7,20), als komplizierter parapneumonischer Erguss (klar, septiert, Bakteriennachweis oder pH  $<$  7,20) oder als Pleuraempyem (trüber bis eitriger Erguss, pH-Wert meist  $<$  7,0). Die Unterschreitung des pH-Grenzwertes von 7,2 ist prädiktiv für eine pleurale Infektion [386,390]. Ein unkomplizierter Begleiterguss sollte im Verlauf sonographisch kontrolliert werden. Bei einem klinisch relevanten Volumen sollte die Flüssigkeit zur Entlastung mittels Parazentese entfernt werden. Die intravenöse antimikrobielle Therapie erfolgt entsprechend dem Schweregrad der Pneumonie.

Bei pleuraler Infektion soll die kalkulierte antimikrobielle Therapie mit Substanzen erfolgen, die das beschriebene bakterielle Spektrum erfassen. Dazu eignen sich Aminopenicilline plus  $\beta$ -Laktamaseinhibitoren, Cephalosporine der Gruppe II oder III in Kombination mit Clindamycin, oder bei Unverträglichkeit oder Misserfolg ein Pneumokokken-aktives Fluorchinolon mit guter Anaerobierwirksamkeit (Moxifloxacin). Die antimikrobielle Therapie der zugrundeliegenden Pneumonie kann nach sieben Tagen abgesetzt werden, sofern eine suffiziente Drainage der infizierten Pleurahöhle erfolgt und die inflammatorische Reaktion rückläufig ist.

Bei Nachweis eines komplizierten Ergusses oder eines Empyems oder nach Identifizierung eines pathogenen Bakterienstammes aus dem Erguss ist die unverzügliche Einlage einer Pleuradrainage indiziert, um den Erguss möglichst komplett zu entfernen [386,390].

Vorteile bestimmter technischer Details der Drainagetherapie sind nicht belegt (Durchmesser des Tubuslumens, kontinuierlicher Sog versus intermittierende versus kontinuierliche Spülung). Die Einlage sollte unter Kontrolle bildgebender Verfahren durchgeführt werden. Ist die alleinige Drainagetherapie, insbesondere bei Septierung oder Empyem, nicht in der Lage, die infizierte Flüssigkeit rasch und komplett abzuleiten, sollte eine interdisziplinäre Abwägung weiterer interventioneller Verfahren, wie eine Lokalthherapie mit Fibrinolytika oder eine Sanierung durch VATS erfolgen. Die Datenlage im Hinblick auf die Durchführung der intrapleurale Fibrinolysetherapie via Drainage mit Urokinase, Streptokinase oder Alteplase in kontrollierten Studien mit größeren Populationen ist widersprüchlich [392,395-399]. Die Studien zeigen eine unterschiedliche Methodik und differente Einschlusskriterien. Eine aktuelle Metaanalyse zu sieben randomisierten Studien ergab, dass die Notwendigkeit chirurgischer Interventionen durch lokale Einbringung von Fibrinolytika reduziert werden kann [399]. Dies gilt vor allem für Patienten mit hohem Operationsrisiko oder fehlender Einwilligung zum Eingriff. Die Fibrinolyse sollte früh im Verlauf eingesetzt werden.

Eine Indikation zur Video-assistierten Thorakoskopie (VATS) mit dem Ziel des Debridements liegt vor bei einem gekammerten Erguss mit fortgeschrittener Organisation, wenn die Einlage der Drainage nicht gelingt oder bei einem großvolumigem Empyem. Kleine randomisierte Studien zum Vergleich der primär durchgeführten VATS gegenüber der Drainagetherapie bei Vorliegen einer funktionellen Operabilität ergeben eine Überlegenheit der VATS im Hinblick auf das frühe postoperative Ergebnis und die Krankenhausliegedauer. Zur definitiven Beurteilung der VATS als Alternative in der Therapie des fibropurulenten Empyems fehlen größere prospektive, kontrollierte Studien. Bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Fibrothorax ist eine Spätdekortikation nach Abklingen der Entzündungsaktivität indiziert [400].

## 8.0 Aspirationspneumonie und Retentionspneumonie

- E67 Die antimikrobielle Therapie der Aspirationspneumonie sollte parenteral begonnen werden und kann durch Ampicillin/Sulbactam, Clindamycin plus Cephalosporin der Gruppen II/III oder durch Moxifloxacin erfolgen. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E68 Retentionspneumonien durch Tumore sollten bei Risikopatienten (z. B. Rauchern) und spezifischen radiologischen Verschattungsmustern (CT) erwogen und abgeklärt werden. Moderate Empfehlung, Evidenz C.
- E69 Die Therapiedauer sollte sich nach der Aussicht auf Beseitigung einer Retention richten. Kann die Stenose absehbar beseitigt werden, sollte die Therapie in der Regel 7 Tage erfolgen. Ist dies nicht der Fall, können längere Gaben auch über Wochen erwogen werden, insbesondere auch dann, wenn eine Nekrotisierung bzw. Abszedierung erkennbar wird. Moderate Empfehlung, Evidenz C.

### 8.1 Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit Aspirationspneumonie zu beachten?

Es gibt nur wenig Evidenz zur Diagnostik und Therapie der Aspirationspneumonie. Risikofaktoren finden sich in Tabelle 17 zusammengefaßt. Allgemein akzeptierte Diagnosekriterien liegen nicht vor. Meist werden Patienten mit Pneumonie bei erhöhtem Aspirationsrisiko (Tabelle 17) unter dieser Diagnose zusammengefasst [401]. Die Häufigkeit so definierter Aspirationspneumonien liegt bei 13–15% [401-403], in Subgruppen von Pflegeheimbewohnern bei bis zu 50% [404].

Bei beobachteter Aspiration zu unterscheiden sind: a) Aspirationen von Mageninhalt mit Pneumonien als Folge davon sowie b) schleichende Mikroaspirationen. Erstere sind selten, da die Aspiration sauren Mageninhalts in der Regel zwar zu einem Aspirationssyndrom führt, jedoch keine Pneumonien zur Folge hat; eine Ausnahme stellen Patienten unter suffizienter Therapie mit Protonenpumpenhemmern dar. Eine erhöhte Frequenz von Aspirationspneumonien liegt auch bei rezidivierenden Pneumonien vor [405]. In den meisten vergleichenden Studien findet sich bei ambulant erworbener Pneumonie und Aspirationsverdacht eine erhöhte Nachweisrate von *S. aureus* und Enterobakterien [401], teils auch von Anaerobiern, soweit diese überhaupt untersucht wurden [356,401,406].

Risikofaktoren für Aspirationspneumonie
Neurologische Grunderkrankung <ul style="list-style-type: none"><li>- Cerebrovaskuläre Erkrankungen</li><li>- Neurodegenerative Erkrankungen</li><li>- Epilepsie</li></ul>
Stenosen im oberen Gastrointestinaltrakt <ul style="list-style-type: none"><li>- Oropharyngeale Neoplasien, Hypopharynxkarzinom</li><li>- Ösophaguskarzinom</li><li>- Zenker Divertikel</li><li>- Achalasie</li></ul>
Bettlägerigkeit
Intoxikationen

Tab. 17: Risikofaktoren für Aspirationspneumonie (modifiziert nach [407]).

Zur Indikation einer bronchoskopischen Pneumoniediagnostik gibt es keine kontrollierten Studien. Allerdings ist nach Makroaspiration eine zeitnahe therapeutische Bronchoskopie unter Beachtung von Kontraindikationen anzustreben, auch wenn hierfür keine evidenzbasierten kontrollierten Studien vorliegen. Spülungen sollten bei Säureaspiration möglichst unterbleiben. Zwei randomisierte, offene Studien zur Therapie von Aspirationspneumonien oder primären Lungenabszessen zeigten eine vergleichbare Effektivität der initial parenteralen Therapie mit Ampicillin/Sulbactam gegenüber dem Vergleichsstandard Clindamycin/Cephalosporin der Gruppe II bzw. gegenüber Moxifloxacin [356,357]. Die Umstellung auf orale Therapie und die Gesamttherapiedauer wurde in Abhängigkeit von der klinischen und radiologischen Rückbildung gesteuert.

### **8.2 Welche Besonderheiten sind bei Patienten mit Retentionspneumonie zu beachten?**

Es liegen keine evidenzbasierten Daten zur Diagnostik und Therapie der Retentionspneumonie vor. Insbesondere erlauben die verfügbaren Daten [408] keine Differenzierung zwischen pulmonalen Infektionen bei Lungenkarzinom als der häufigsten Ätiologie mit und ohne Retention sowie mit und ohne therapieassoziierte Immunsuppression.

Mit diesen Einschränkungen kann bei der klinischen und bildgebenden Diagnose der Retentionspneumonie von einem breiten Erregerspektrum ausgegangen werden, das außer Streptokokken, *S. aureus*, *H. influenzae* und Enterobakterien auch Nonfermenter wie *P. aeruginosa* und Anaerobier umfasst. Da zur Klärung und ggf. auch Behebung der Ursache einer Retention i.d.R. eine Bronchoskopie erforderlich ist, sollte eine Bronchoskopie mit Erregerdiagnostik mittels Aspirat, BAL sowie ggf. histologischer Abklärung der zugrundeliegenden Pathologie angestrebt werden.

Zur kalkulierten antimikrobiellen Therapie können Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitor empfohlen werden, nach antimikrobieller Vorbehandlung ist eine Therapie mit einem pseudomonaswirksamen Betalaktam, z. B. Piperacillin/Tazobactam in Erwägung zu ziehen. Daten zur Notwendigkeit einer Kombinationstherapie liegen nicht vor. Bei der Auswahl der Substanz sollten vorausgegangene Therapien berücksichtigt werden. Nach Erhalt der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik sollte wenn möglich auf eine gezielte Monotherapie umgestellt werden. Zur Therapiedauer existieren ebenfalls keine Daten aus kontrollierten Studien. Falls die Ursache der Retention kurzfristig behoben werden kann, sollte in dieser Hinsicht in Analogie zu den generellen Therapieempfehlungen der ambulant erworbenen Pneumonie verfahren werden. Bei weiterbestehender Stenose und/oder Abszedierung kann eine verlängerte Therapiedauer von mehreren Wochen erforderlich sein.

## **9.0 Palliative Therapie**

E70 Eine Palliation anstelle einer Kuration als Therapieziel soll bei Patienten erwogen werden, die eine schwere Grunderkrankung mit einer infausten Prognose aufweisen. Dabei handelt es sich in der Regel um Patienten in hohem Lebensalter, die an einer oder mehreren schweren Komorbiditäten leiden, und bei denen die Pneumonie als akute terminale Komplikation angesehen werden kann. Starke Empfehlung, Evidenz C.

E71 Die Entscheidung für eine Palliation als Therapieziel soll auf einer Objektivierung des Schweregrades der Pneumonie sowie der prognostischen Einschätzung der Komorbidität gegründet sein. Starke Empfehlung, Evidenz C.

- E72 Die Entscheidung zur Palliation soll im Einklang mit dem Willen bzw. mutmaßlichen Willen des Patienten bzw. seines Betreuers erfolgen und entsprechend dokumentiert werden. In Zweifelsfällen soll das Therapieziel wiederholt Gegenstand der Evaluation werden. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E73 Die Gabe von Sauerstoff sollte bei Vorliegen einer Hypoxämie erfolgen. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E74 Morphin kann zur symptomatischen Behandlung der Dyspnoe gegeben werden. Die Dosierung sollte einschleichend erfolgen. Schwache Empfehlung, Evidenz B.
- E75 Die NIV kann zur Therapie der Dyspnoe eingesetzt werden, wenn medikamentöse Maßnahmen allein nicht ausreichend erscheinen und der Patient eine NIV toleriert. Schwache Empfehlung, Evidenz B.
- E76 Im Rahmen einer Palliation als Therapieziel kann auf eine antimikrobielle Therapie verzichtet werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C.

### **9.1 Welche Patienten sind Kandidaten für eine Palliation als Therapieziel?**

Seit der Verfügbarkeit von wirksamen antimikrobiellen Substanzen wird eine Pneumonie als heilbare akute Erkrankung angesehen. Die Pneumonie als mögliches terminales Ereignis auf dem Boden einer schweren Komorbidität ist erst in jüngerer Zeit in den Blick gekommen.

Residenz in einem Seniorenheim und Bettlägerigkeit sind mit einer erheblichen Exzess-Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie assoziiert. Zudem wird bei der Mehrzahl der Patienten, die heute in Deutschland an einer ambulant erworbenen Pneumonie versterben, vor dem Tode nicht das gesamte Spektrum einer intensivierten Therapie ausgeschöpft (ICU, Organersatztherapie) [123]. Diese Daten lassen darauf schließen, dass die ambulant erworbene Pneumonie als terminales Ereignis sehr häufig ist. Im Rahmen der Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie muss daher ein Bewusstsein dafür bestehen, dass die ambulant erworbene Pneumonie als akute, potentiell kurativ behandelbare Erkrankung dennoch das terminale Ereignis einer schweren Komorbidität und insofern die Palliation anstelle der Kuration das angemessene Therapieziel sein kann.

### **9.2 Wie wird die Entscheidung zu einer Palliation als Therapieziel gefasst bzw. dokumentiert?**

Grundsätzlich sollen bei allen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie zuerst der Schweregrad der Pneumonie und die bestehende Komorbidität angemessen erfasst und dokumentiert werden. Ohne eine solche Erfassung und Dokumentation kann kein Therapieziel angemessen definiert werden. Dies gilt auch und besonders für Patienten, die vermeintlich auf den ersten Blick Kandidaten für ein palliatives Therapieziel sind. Denn die akute Erkrankung der Pneumonie kann zu einer dramatischen Verschlechterung eines Allgemeinzustandes (und auch der Prognose) führen, ohne dass eine schwere Komorbidität mit infauster Prognose besteht, die es rechtfertigt, von einem terminalen Ereignis zu sprechen. Ein wesentliches Element in der Entscheidungsfindung über die Palliation als Therapieziel besteht demnach darin, die Komorbidität prognostisch angemessen einzuschätzen und diese Einschätzung von der Erhebung des Schweregrads der Pneumonie zu trennen.

Besteht die Einschätzung, dass die Pneumonie ein terminales Ereignis bei schwerer Komorbidität mit infauster Prognose darstellt, ist zunächst ein Gespräch mit dem Patienten (am besten in Anwesenheit des/der engsten Angehörigen) zu führen, das die Einschätzung der Situation und die Indikation zur

Palliation als Therapieziel zum Inhalt hat. Stimmt der Patient einer Palliation als Therapieziel zu, sollte der Wechsel des Therapieziels in der Krankenakte sowie an gut sichtbarer Stelle in der Patientenkurve zusammen mit der Willensbekundung des Patienten dokumentiert werden. Naturgemäß kann die Einschätzung, ob eine infauste Prognose vorliegt, bei einer akuten Erkrankung wie der Pneumonie zunächst schwierig bis unmöglich zu treffen sein. Schwierigkeiten können sich angesichts unvollständiger Informationen über die Komorbiditäten und ihren Verlauf ergeben, aber auch aufgrund der grundsätzlich unaufhebbaren Unschärfen im Begriff der „infausten Prognose“. In solchen Zweifelsfällen ist zunächst die Einleitung einer kurativen Therapie angezeigt. Solange Zweifel über das Therapieziel jedoch fortbestehen, sollte täglich ein neuer Versuch gemacht werden, zu einer angemessenen Einschätzung der prognostischen Situation des Patienten nach den aufgezeigten Grundregeln zu kommen. Das Therapieziel wird dann ggf. sekundär hin zur Palliation verändert. Häufig wird die Entscheidung zum Wechsel des Therapieziels hin zur Palliation erst nach einem Therapieversagen getroffen. Auch in diesen Fällen gelten die aufgezeigten Regeln der Entscheidungsfindung und –dokumentation.

Nicht selten ist der Patient aufgrund einer Pneumonie-bedingten Bewußtseinstrübung bzw. einer komorbiditätsbedingten Hirnleistungsschwäche nicht selbstständig entscheidungsfähig. In diesen Fällen ist das Gespräch mit den Angehörigen bzw. dem Betreuer des Patienten zu führen. Der mutmaßliche Wille des Patienten ist als Entscheidungsgrundlage dabei maßgeblich (Ermittlung, ob eine Patientenverfügung vorliegt, der Patient seinen Willen mündlich geäußert hat, grundsätzliche Behandlungswünsche vorliegen oder Informationen zur Ermittlung des mutmaßlichen Willens gewonnen werden können).

### **9.3 Welche palliativen Therapieoptionen stehen zur Verfügung?**

Grundsätzlich gelten die Regeln der Palliativmedizin auch für die akute Erkrankung der ambulant erworbenen Pneumonie. Wesentliche Inhalte der Palliation umfassen bei der ambulant erworbenen Pneumonie als terminales Ereignis die Symptomkontrolle, vor allem die Vermeidung von Dyspnoe, Unruhe und ggf. Schmerzen.

Studien zur Sauerstoffgabe innerhalb der palliativen Therapie liegen nur für onkologische Patienten vor. Allgemein korrelieren Dyspnoe und Hypoxämie nur schlecht. Die Gabe von Sauerstoff ist indiziert, wenn eine Hypoxämie zusammen mit Dyspnoe vorliegt [409]. Oxymetrische Sauerstoff-Sättigungswerte von ca. 90% sind ausreichend, niedrigere Werte können bei Beherrschung der Dyspnoe akzeptiert werden. Die Ursachen der Dyspnoe sind vielfältig. Manche sind kausal behandelbar (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, obstruktive Lungenerkrankungen). Das wichtigste Medikament in der symptomatischen Behandlung von Dyspnoe, Unruhe und Schmerzen stellt Morphin dar. In Dosierungen von 2-3 mal 10 mg subkutan können diese Symptome häufig schon ausreichend behandelt werden. Ist dies nicht ausreichend, kann Morphin (in einem Perfusor mit 50 mg auf 50mL aufgezo-gen) in einer Anfangsdosierung von 1-2 mg/h gegeben und ggf. nach Bedarf höher titriert werden. In der terminalen Analgosedierung sollte der Morphinperfusor mit einem Benzodiazepin kombiniert werden [410]. Erfahrungen mit einer nichtinvasiven Beatmung (NIV) zur Therapie der Dyspnoe sind begrenzt, sprechen aber dafür, dass ihr Einsatz außerhalb der Sterbephase erwogen werden kann, wenn die Dyspnoe anders nicht ausreichend beherrscht werden kann [411,412].

Die Palliation als Therapieziel schließt in der Regel die Gabe einer antimikrobiellen Therapie aus, da diese den Sterbeprozess möglicherweise verzögert und keine Symptomkontrolle leistet.



## 10.0 Prävention

- E77 Eine Gripeschutzimpfung soll entsprechend der jeweiligen nationalen (STIKO/BMG/BAG/EKIF) Empfehlungen durchgeführt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E78 Eine Pneumokokken-Impfung zur Primärprävention einer Pneumokokken-Pneumonie soll als Standardimpfung bei Personen > 60 Jahren und als Indikationsimpfung bei Risikogruppen (chronische Krankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekt bzw. Immunsuppression) durchgeführt werden. Starke Empfehlung, Evidenz A.
- E79 PCV13 sollte zur Prävention einer Pneumokokken-Pneumonie als Standardimpfung bei Personen > 60 Jahren und als Indikationsimpfung bei Risikogruppen (chronische Krankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekt bzw. Immunsuppression) bevorzugt werden. Eine kontinuierliche Reevaluierung der Serotypentwicklung und ihrer Auswirkung auf diese Empfehlung ist erforderlich. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E80 Nach erfolgter Impfung mit PSV23 wird eine Revakzinierung mit PSV23 nicht empfohlen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E81 Nach stattgehabter Pneumonie soll die Aufgabe des inhalativen Zigarettenrauchens angestrebt werden. Die Patienten sollen daher eine Raucherentwöhnungsberatung erhalten. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E82 Die Indikation für den Beginn einer säuresupprimierenden Therapie (Protonenpumpen-Hemmer (PPI) bzw. H<sub>2</sub>-Antagonisten) sollte kritisch geprüft werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E83 Die Indikation für eine bestehende antipsychotische Therapie, Opiate bzw. für Benzodiazepine sollte auf dem Boden einer Nutzen-Risiko-Abwägung gestellt bzw. geprüft werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E84 Bei Patienten mit COPD sollte die Indikation für eine ICS Therapie hinterfragt werden. Im Einzelfall ist eine ICS-Dosisreduktion, Substanzwechsel oder auch ein Absetzen des ICS zu erwägen. Diese Patienten sollten jedoch über eine mögliche Verschlechterung der COPD, insbesondere das gesteigerte Exazerbationsrisiko, aufgeklärt werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E85 Nach einer ambulant erworbenen Pneumonie soll bei bisher nicht geimpften Patienten die Indikation für eine Pneumokokken- und Influenzaschutzimpfung geprüft werden. Starke Empfehlung, Evidenz C.
- E86 Eine Neuverordnung von ACE-Hemmern zur Prävention einer ambulant erworbenen Pneumonie wird nicht empfohlen. Moderate Empfehlung, Evidenz B.
- E87 Eine Neuverordnung von Statinen zur Prävention einer ambulant erworbenen Pneumonie wird nicht empfohlen. Starke Empfehlung, Evidenz B.
- E88 Eine frühzeitige Diagnosestellung der Dysphagie, auch im ambulanten Bereich, eine kritische Überprüfung der Pharmakotherapie, sowie eine adäquate logopädische und pflegerische Betreuung sollten zur Verminderung des Pneumonierisikos erfolgen. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

## **10.1 Sollte eine Gripeschutzimpfung zur Prävention einer ambulant erworbenen Pneumonie durchgeführt werden?**

Die Empfehlung (E77) zielt nicht primär auf Effektivität der Influenza-Schutzimpfung, eine ambulant erworbene Pneumonie zu verhindern. Für diesen klinischen Effektivitätsparameter ist die vorhandene Evidenz gering. Die ambulant erworbene Pneumonie war allerdings auch nur selten Endpunkt einer Studie zur Überprüfung der Impfwirkungen. Da bei einer guten Übereinstimmung zwischen den in der Vakzine enthaltenen Virusantigenen und den zirkulierenden Viren jedoch eine gute Schutzwirkung gegenüber einer Influenza besteht, gilt die Empfehlung für die Influenza-Schutzimpfung unabhängig von ihrer Effektivität, eine ambulant erworbene Pneumonie zu verhindern. Zudem ist bei ambulant erworbenen Pneumonien durch Influenzavirus bei einer bakteriellen Superinfektion die Letalität deutlich erhöht [211].

Im Einzelnen gilt:

1. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die Influenzaschutzimpfung eine ambulant erworbene Pneumonie bei gesunden Erwachsenen < 65 Jahre verhindert
2. Es gibt eine moderate Evidenz dafür, dass die Influenzaschutzimpfung eine ambulant erworbene Pneumonie bei gesunden Älteren (≥ 65 Jahre) verhindert
3. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die Influenzaschutzimpfung eine ambulant erworbene Pneumonie bei Älteren (≥ 65 Jahre) mit Komorbidität verhindert
4. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die Influenzaschutzimpfung eine ambulant erworbene Pneumonie bei Älteren (≥ 65 Jahre) verhindert, die in Pflegeinstitutionen leben
5. Es gibt keine Evidenz dafür, dass die Influenzaschutzimpfung eine ambulant erworbene Pneumonie bei COPD-Patienten verhindert
6. Es gibt keine validen Daten für die folgenden Patientengruppen: Asthma, Bronchiektasen, KHK, Diabetes, Lebererkrankungen, HIV, Chemotherapiepatienten und rheumatoide Arthritis zur Influenzaschutzimpfung und dem der Prävention ambulant erworbener Pneumonien.

## **10.2 Sollte eine Pneumokokken-Impfung zur Prävention einer ambulant erworbenen Pneumonie durchgeführt werden?**

Es gibt zwei unterschiedliche Impfstoffe, Polysaccharid- und konjugierte Impfstoffe. 1983 wurde der 23-valente Pneumokokken Polysaccharid-Impfstoff eingeführt (PSV23). 2013 wurde eine umfassende Cochrane Analyse über die Wirksamkeit von PSV23 veröffentlicht [419]. Es wurden randomisierte, kontrollierte Studien (RCT), aber auch nicht-randomisierte Studien, wenn diese für wichtige Störvariablen kontrolliert wurden, zwischen 1966 und Mitte Juni 2012 berücksichtigt. Insgesamt wurden 25 Studien identifiziert, davon hatten 16 die Pneumonie als Endpunkt. Von den 16 Studien waren vier in Niedriglohnländern durchgeführt worden; für dieses Setting fand sich ein signifikanter protektiver Effekt (OR 0.54, 95% CI 0.43 - 0.67), für die einkommensstarken Länder jedoch nicht (OR 0.71, 95% CI 0.45 - 1.12), auch nicht, wenn Patienten mit chronischen Erkrankungen separat ausgewertet wurden (OR 0.93, 95%CI 0.73 - 1.19). Die einzige aktuelle Studie, welche einen protektiven Effekt von PSV23 zeigt, kommt aus Japan [420]. 1006 Pflegeheim-Bewohner mit einem sehr hohen Pneumonie-Risiko, 90% über 75 Jahre alt und zu 80% Frauen, wurden doppelblind, randomisiert und kontrolliert untersucht. Es fand sich eine annähernd 64%ige Reduktion von Pneumokokken-Pneumonien. Nicht-Pneumokokken-Pneumonien waren jedoch auch seltener in der PSV23-Gruppe (43/502 verglichen mit 59/504 in der Placebo-Gruppe). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei der Bewertung dieser Studie müssen eine Reihe von kritischen Punkten beachtet werden. Die Pneumonie-Inzidenz war extrem hoch

(72.8 pro 1000 Personenjahre). Demgegenüber waren bakteriämisch verlaufende Pneumokokken-Pneumonien sehr selten (0/502 im PSV23-Arm, 3/504 im Plazebo-Arm). Fast alle Fälle wurden lediglich mit einem Urin-Antigen-Test diagnostiziert. Es wurde keine standardisierte Definition der radiologischen Befundung verwendet. Aus Sicht der meisten Experten hat somit auch diese Studie die allgemeine Einschätzung, dass PSV23 nicht vor Pneumokokken-Pneumonien, sondern lediglich vor invasiven Pneumokokken-Infektionen schützt, nicht geändert.

Seit Juni 2012 sind weitere relevante Studien veröffentlicht worden. Von der EPIVAC Studiengruppe wurde die Effektivität von PSV23 bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen in einer Fallkontroll-Studie untersucht. Ein signifikanter protektiver Effekt wurde nicht gefunden [421]. In der CAPAMIS Studie, ebenfalls eine Beobachtungsstudie, wurden Populations-basiert 27.204 Personen  $\geq$  60 Jahre 3 Jahre verfolgt und Krankenhausaufnahmen wegen Pneumonie untersucht [422]. Die Inzidenz von bakteriämischen Pneumokokken-Pneumonien war 0.21, von nicht-bakteriämischen 1.45 und von allen Pneumonien 7.51 pro 1000 Patientenjahre; eine signifikante Reduktion fand sich nur in stratifizierten multivariat adjustierten Analysen. Es fand sich für innerhalb der letzten 5 Jahre geimpften Patienten ein Vorteil im Vergleich zu niemals geimpften in Bezug auf alle Pneumonieformen. Auch diese Daten sind kritisch zu interpretieren, da sie nur in der Subgruppen-Analyse signifikant waren mit deutlich kleinerer Personenzahl, teilweise nur marginaler statistischer Signifikanz und relevant unterschiedlichen klinischen Charakteristika dieser beiden Gruppen, wie zum Beispiel deutlichen Unterschieden in der Gripeschutzimpftrate.

Eine der größten doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten Studien zu PSV23 wurde kürzlich veröffentlicht [423]. 152.723 Soldaten wurden zwischen Oktober 2000 und Juni 2003 rekrutiert und bis Juni 2007 verfolgt, insgesamt 617.817,8 Personen-Jahre lang. Es fand sich keine Evidenz für einen protektiven Effekt von PSV23 in dieser Population.

Zusammenfassend gibt es also keine gute Evidenz für einen protektiven Effekt von PSV23 in Bezug auf die Prävention einer ambulant erworbenen nichtinvasiven Pneumokokken Pneumonie.

Die Wirksamkeit der 13-valenten Konjugatimpfung (PCV13) bei der Prävention von ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen wurde im Rahmen der sogenannten CAPITA Studie an fast 85.000 Personen  $\geq$  65 Jahren untersucht [424]. In der per-protocol Analyse von Pneumonien durch Erst-Infektionen mit Pneumokokken durch Vakzine-Serotypen ergab sich eine Reduktion von 45%. Für die invasive Pneumokokken-Infektion betrug die Reduktion 75%. Der Schutz blieb während der 4-jährigen Nachbeobachtung stabil. Allein lokale Reaktionen waren häufiger in der Verum-Gruppe. Diese Studie belegt somit erstmals zweifelsfrei den protektiven Effekt eines Pneumokokken-Impfstoffes für eine Pneumokokken-Pneumonie durch Vakzine-Serotypen. Die Gesamt-Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie wurde nicht beeinflusst.

Die coverage der Vakzine-Serotypen verminderte sich von 68% in 2008 auf 42% in 2013, wahrscheinlich durch die flächendeckende Impfung der Kleinkinder. Die Beurteilung des Stellenwertes von PCV13 oder vergleichbaren konjugierten Pneumokokken-Impfstoffen bei älteren Erwachsenen ist somit regelmäßig zu überprüfen, da die Prävalenz von Pneumokokken-Stämmen in der Bevölkerung durch die Impfung der Kinder beeinflusst wird (sogenannter „serotype-shift“)[425].

### ***Derzeitige Empfehlungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz***

Sämtliche hier dargestellten Empfehlungen sind vor Publikation der CAPITA-Studie erschienen.

Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch Institut empfiehlt für Deutschland die Pneumokokken-Impfung mit dem Polysaccharid-Impfstoff als einmalige Standard-Impfung für Patienten  $\geq 60$  Jahre und gibt eine differenzierte Impfempfehlung für die Indikationsimpfung (angeborene oder erworbene Immundefekt bzw. Immunsuppression, chronische Krankheiten, anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokkenmeningitis). Hier wird empfohlen, dass ab dem Alter von 5 Jahren die Impfung mit dem 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff oder dem 23-valenten Polysaccharid-Impfstoff erfolgen kann [426].

In Österreich wird PCV13 gegen (invasive) Pneumokokkenerkrankungen für Erwachsenen ab dem 51. Lebensjahr sowie für Risikogruppen jedes Alters empfohlen. Die Impfung soll für Personen ohne vorangegangene Pneumokokkenimpfung zuerst mit dem 13-valenten konjugierten Impfstoff (PCV13) und nach einem Jahr mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff (PSV23) durchgeführt werden. Für Erwachsene, die bereits mit PSV23 geimpft sind, wird nach 2 Jahren eine Impfung mit dem konjugierten Impfstoff (PCV13) empfohlen (<http://www.ogp.at/aktuelles/Impfpraevention.pdf>, zuletzt eingesehen am 22.10.2015).

In der Schweiz ist PCV13 nur für Kinder bis 5 Jahre zugelassen und wird bei Personen  $> 5$  Jahren nicht erstattet. Allen Personen mit einem spezifischen Risiko wird jedoch eine einzige Dosis des 13-valenten konjugierten Pneumokokkenimpfstoffs (PCV13) empfohlen. Auffrischimpfungen werden nicht empfohlen. Um die Immunantwort auf PCV13 zu optimieren wird empfohlen, einen Minimalabstand von zwölf Monaten nach der letzten PSV23-Impfung sowie nach Möglichkeit als Vorsichtsmaßnahme einen Mindestabstand von vier Wochen zu einer Grippeimpfung einzuhalten (<http://www.saez.ch/docs/saez/2014/10/de/saez-02433.pdf>, zuletzt eingesehen am 22.10.2015).

### **Empfehlungen U.S.A.**

Das Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) der U.S.A. empfiehlt für PCV13 als Standardimpfung für alle Pneumokokkenimpfung-naiven Patienten  $\geq 65$  Jahren gefolgt von PSV23 6-12 Monate später. Dies beruht auf der Beobachtung, dass 38% der Fälle von invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) auf Serotypen zurückzuführen waren, die nur im PSV23 enthalten sind. Patienten  $\geq 65$  Jahre, welche bereits mit PSV23 geimpft sind, sollen PCV13 mindestens ein Jahr nach PSV23 erhalten. Patienten  $> 65$  Jahre, welche vor dem 65. Geburtstag mit PSV23 geimpft wurden, sollen wie Pneumokokkenimpfung-naiven Patienten  $\geq 65$  geimpft werden [427]. Diese Empfehlungen zur sequentiellen Impfung sind nicht durch prospektive Daten gesichert und beruhen auf den oben dargestellten Annahmen und Daten zur IPD.

Zusammenfassend zeigt die Studienlage einen Wirksamkeitsnachweis von PCV13 für Personen  $\geq 65 - 85$  Jahre, sowohl für ambulant erworbene Pneumonien durch Impferotypen als auch invasive Pneumokokken-infektion, was auch in den relevanten oben dargestellten Empfehlungen seinen Niederschlag gefunden hat. Demgegenüber gibt es keine methodisch vergleichbare Evaluation für PSV23 und vor allem fehlt ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis von PSV23 zur Prävention der ambulant erworbenen nichtvasiven Pneumokokken-Pneumonie. Somit ist aktuell trotz fehlendem head-to-head Vergleich die Evidenz für eine Wirksamkeit von PCV13 am höchsten. Allerdings beschränkt sich der klinische Wirksamkeitsnachweis auf die Serotypen 3, 7F und (19A) [424]. Zudem gibt es keine Daten für Patienten aus Pflegeheimen, unter Behandlung von soliden Tumoren sowie Dialyse-Patienten und solchen mit nephrotischem Syndrom. Ein Effekt bei Patienten  $\geq 85$  Jahren ist ebenfalls nicht belegt.

Aus der Sicht biologischer Plausibilität spricht wenig für PSV23, da es nachgewiesen keine Effekte auf die mukosale Kolonisation als wichtige Vorstufe in der Pathophysiologie der Pneumokokken-Pneumonie hat. Auch aus diesem Grunde zeigten die meisten Studien lediglich einen protektiven Effekt bei invasiven Pneumokokken-Infektionen. Die Schutzwirkung von PSV23 hält allerdings nur 3-5 Jahre an. Aufgrund der sogenannten Hyporesponsivität (Verminderung des Schutzes bei Wiederimpfung) verbietet sich eine Revakzinierung. Ein Vorteil von PSV23 liegt in dem größeren Spektrum von Serotypen. Im Gegensatz hierzu bieten konjugierte Impfstoffe durch starke zusätzliche T-Zell abhängige Immunreaktion eine länger anhaltende Wirkung über viele Jahre, wobei bei diesen Impfstoffen eine Revakzinierung zur „Boosterung“ mit PSV23 möglich ist. Diese kann nach 5 Jahren erwogen werden. Vor diesem Hintergrund bevorzugt die Leitliniengruppe den Einsatz von PCV13 zur Prävention einer ambulant erworbenen nichtinvasiven Pneumokokken-Pneumonie sowohl als Standardimpfung bei Personen  $\geq 60$  Jahren (Alter entsprechend aktueller STIKO Empfehlung) und als Indikationsimpfung bei Risikogruppen (Angeborene oder erworbene Immundefekt bzw. Immunsuppression, chronische Krankheiten, anatomische und Fremdkörper-assoziierte Risiken für Pneumokokkenmeningitis). Wurde eine PSV23 Impfung bereits vorgenommen, so sollte frühestens nach 12 Monaten mit PCV13 revakziniert werden.

### **10.3 Sekundärprävention Pneumonie**

Neben der Prävention durch Impfungen bestehen weitere sekundärpräventive Ansatzpunkte nach einer stattgehabten ambulant erworbenen Pneumonie.

#### **10.3.1 Inhalatives Zigarettenrauchen**

Das inhalative Zigarettenrauchen ist als Risikofaktor bekannt [428,429,430]. Es ist ebenso ein Risikofaktor für spezifische Ätiologien (vor allem Pneumokokken und Legionellen). Durch Raucherentwöhnung kann dieser Risikofaktor reduziert werden.

#### **10.3.2 Magensäure-supprimierende Medikation**

In einer Vielzahl von Fall-Kontroll-Studien und mehreren Metaanalysen wurde eine Assoziation zwischen Pneumonie und Magensäure-supprimierenden Therapien beschrieben. In den Metaanalysen variierte die Odds Ratio für Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) zwischen 1,27 bis 1,49 [431-434]. Übereinstimmend beschrieben diese Metaanalysen vor allem ein deutlich erhöhtes Risiko bei rezenterem Beginn einer PPI-Therapie (Odds Ratio zwischen 1,65 bis 2,1), während ein länger bestehender PPI-Gebrauch kein oder nur ein gering erhöhtes Pneumonierisiko darstellte. Eine kürzlich begonnene PPI-Therapie wurde auch als Risikofaktor für rezidivierende Pneumonien beschrieben [435].

Ein Dosis-Risiko-Zusammenhang wurde nicht durchgängig nachgewiesen, und zwei kleinere Studien sowie eine rezente Metaanalyse konnten kein erhöhtes Pneumonierisiko für eine säuresupprimierende Medikation finden [436-438]. Obwohl die Mehrzahl der aktuell verfügbaren Daten für ein erhöhtes Pneumonierisiko vor allem in den ersten Wochen nach Beginn der PPI-Therapie spricht, bleibt ein ursächlicher Zusammenhang fraglich. Die bisherigen Daten geben dennoch Anlass, die Indikation für den Beginn einer PPI kritisch zu prüfen.

#### **10.3.3 Antipsychotische Medikamente, Opioide und Benzodiazepine**

Die Ergebnisse von mehreren Fall-Kontroll-Studien und Kohortenanalysen wurden in einem systematischen Review zusammengefasst und belegen einen Zusammenhang zwischen

antipsychotischen Medikamenten und Pneumonierisiko [439]. Das Risiko ist demnach unmittelbar nach Beginn der antipsychotischen Medikation am höchsten. Das gleiche wurde in einer Studie auch für Opiate gezeigt, mit dem höchsten Pneumonierisiko in den ersten 14 Tagen nach Beginn der Opiattherapie (Odds ratio 3,2) und einem deutlich höherem Risiko für langwirksame als für kurzwirksame Opiate (Odds ratios 3,4 versus 1,3)[440]. Für Benzodiazepine liegen widersprüchliche Ergebnisse vor [440,441].

### **10.3.4 Inhalative Glucokortikoide (ICS)**

Viele Fall-Kontroll-Studien, RCTs und Metaanalysen zeigen einen Zusammenhang zwischen ICS und erhöhtem Pneumonierisiko bei COPD-Patienten [442-444]. In einer Untersuchung bestand auch ein Zusammenhang von schwerer Pneumonie (Hospitalisation und/oder Tod) und ICS [445]. Nur zwei Studien konnten einen Zusammenhang zwischen ICS und Pneumonierisiko nicht bestätigen [446,447]. Obwohl in den meisten Studien die Pneumonierate nicht auf radiologisch verifizierten Ereignissen basierte, kann die Summe der vorliegenden Ergebnisse und somit das ICS-assoziierte Pneumonierisiko kaum noch bezweifelt werden. Auch innerhalb der ICS ergeben sich unterschiedliche Pneumonierisiken. Fluticason-Propionat ist mit dem größten, Beclomethason mit einem mittleren und Budesonid mit einem sehr niedrigen Pneumonierisiko assoziiert (eine Metaanalyse konnte für Budesonid sogar kein erhöhtes Risiko aufzeigen [448]). Das Pneumonierisiko von Fluticason-Furoate kann aktuell noch nicht abschließend beurteilt werden. Zudem bestehen Zusammenhänge zwischen der ICS-Dosis und dem Pneumonierisiko, demnach steigt das Risiko mit der höheren Dosis an. Der Effekt beschränkt sich auf die Zeit der Anwendung und wird innerhalb eines halben Jahres ausgewaschen.

Auch für Asthmapatienten unter ICS wurde ein erhöhtes Pneumonierisiko beschrieben, allerdings nur für Fluticason [449,450].

### **10.3.5 Impfungen nach stattgehabter ambulant erworbener Pneumonie**

Daten zur Effektivität der Impfungen (Influenza und Pneumokokken) nach ambulant erworbener Pneumonie liegen nicht vor. Es gibt jedoch keinen Grund, eine andere Effektivität der Impfungen nach einer Pneumonieepisode anzunehmen. Die entsprechenden Impfungen können ca. vier Wochen nach Ausheilung der Pneumonie gegeben werden. Dies gilt auch nach einer durchgemachten Pneumonie durch Pneumokokken, die eine Immunität nur gegenüber einem Serotyp hinterlässt.

### **10.3.6 ACE-Hemmer**

Der pathophysiologische Hintergrund für einen möglichen Nutzen von ACE-Hemmern ist komplex. Schluckakt und Hustenreflex stellen eine wichtige Barriere gegen oropharyngeale Aspiration dar. ACE-Hemmer können durch Blockade des Abbaus von Substanz P und Bradykinin den Hustenreflex bahnen, und besitzen so das Potential, bei Patienten mit Neigung zu Aspiration bei eingeschränkter Hustenkompetenz protektiv zu wirken. In ähnlicher Weise könnte die Sensitivität des Schluckreflexes gesteigert werden. Unklar ist allerdings, ob ACE-Hemmer die Hustenschwelle bei allen oder nur bei empfänglichen Anwendern reduzieren.

Eine retrospektive Fall-Crossover-Studie bei hospitalisierten Pneumonie-Patienten konnte keinen Nutzen einer ACE-Hemmer-Therapie in der Allgemeinbevölkerung oder in Risiko-Subgruppen aufzeigen [451]. Eine Fall-Kontrollstudie bei über 64jährigen, die vorwiegend mit dem ACE-Hemmer Lisinopril therapiert wurden, konnte ebenfalls keinen Nutzen zeigen [452]. Eine Studie mit 294 Fällen und 1692 Kontrollen zeigte hingegen, dass die Verschreibung von ACE-Hemmern mit einem

reduzierten Pneumonie-Risiko assoziiert war (adjustierte OR 0.75, 95% CI 0.65–0.86 [453]. Bei Patienten mit Diabetes ergab eine britische retrospektive Fall-Kontroll-Studie eine signifikante Reduktion des Pneumonie-Risikos unter ACE-Hemmer Therapie (adjustierte OR = 0.72, 95% CI=0.64–0.80 [454]. Eine Metaanalyse aus fünf kontrollierten Studien (zwei retrospektiv und drei prospektiv) deutete auf einen Ethnizitäts-abhängigen, präventiven Effekt durch ACE-Hemmer bei Schlaganfallpatienten hin [455]. Die umfangreichste Untersuchung in dieser Metaanalyse war eine post-hoc-Analyse aus einer randomisierten Studie an Patienten mit Schlaganfall oder TIA (PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)[456], bei der sich zeigte, dass das Pneumonie-Risiko bei asiatischer Ethnizität auf 47% ( $p = 0,01$ ) reduziert werden konnte, nicht hingegen bei nicht-asiatischen Patienten.

Insgesamt ist die Studienlage limitiert und uneinheitlich, was vermutlich auf das jeweilige Studiendesign und eine unterschiedliche Validierung der Pneumonie-Diagnose und auf potentielle Störfaktoren zurückzuführen ist. Prospektive Studien, insbesondere an besonders gefährdeten Patientengruppen mit entsprechend definierten primären Endpunkten liegen derzeit nicht vor. Eine aufgrund üblicher Indikation bereits bestehende ACE-Hemmer-Therapie sollte fortgeführt werden. Die Ableitung einer weitergehenden Empfehlung für die mitteleuropäische Gesamtbevölkerung ist derzeit nicht möglich.

### **10.3.7 Statine**

Im Hinblick auf eine primäre Prävention der ambulant erworbenen Pneumonie existieren nur wenige Untersuchungen, es handelt sich hierbei um retrospektive Fall-Kontroll-Studien mit uneinheitlichen Ergebnissen. Eine laufende Statineinnahme führte zu einem signifikant reduzierten Risiko für das Versterben an einer Pneumonie (adjustierte OR 0,47), allerdings nicht zu einer Reduktion der Inzidenz einer unkomplizierten Pneumonie oder einer Hospitalisierung wegen Pneumonie [457]. Zwei weitere Fall-Kontroll-Studien zeigten eine Risikoreduktion um etwa jeweils 22% [453,458]. In einer Fall-Kontroll-Studie an älteren Patienten war eine Statin-Einnahme hingegen nicht mit einem verminderten Pneumonie-Risiko assoziiert [459]. Ebenso zeigte eine weitere Studie an Patienten im Alter von  $\geq 45$  Jahren keinen Nutzen in Hinblick auf das Risiko für das Auftreten einer Pneumonie oder anderer Atemwegsinfektionen [460].

Ein möglicher systematischer Fehler in Statin-Beobachtungsstudien wird darin gesehen, dass eine Statintherapie auch einen Surrogat-Marker für gesundheitsbewusstes Verhalten darstellen könnte.

### **10.3.8 Dysphagie**

Ein signifikanter Anteil des mit zunehmendem Alter steigenden Pneumonierisikos ist auf eine Aspiration zurückzuführen [461,462]. In höherem Alter kommt es durch altersphysiologische Veränderungen wie beispielsweise reduzierter Schleimhautsensibilität, eingeschränkter Speiseboluskontrolle, verzögerter Schluckreflextriggerung, inkompletter pharyngealer Reinigungskapazität, sowie eingeschränkter Öffnung des oberen Ösophagussphinkters zu einer Verringerung der Effizienz und der Sicherheit des Schluckaktes [463]. Mit zunehmendem Alter ist das Risiko einer Aspiration daher erhöht. Die im Alter häufig reduzierte Speichelproduktion, mangelnde Mundhygiene und schlechter Zahnstatus begünstigen die bakterielle Kolonisation des Oropharynx, sodass bei einer Aspiration größere Mengen pathogener Erreger in die Atemwege gelangen, wodurch das Risiko einer Pneumonie zunimmt [464]. Aus einer klinisch zunächst asymptomatischen Presbyphagie resultiert eine klinisch manifeste Presbydysphagie, wenn die Kompensationsmechanismen nicht mehr ausreichen, oder Erkrankungen auftreten, die den

Schluckakt bzw. die mechanischen und immunologischen Abwehrfunktionen im Respirationstrakt beeinträchtigen [465].

Die Inzidenz von Erkrankungen, die eine Dysphagie begünstigen, nimmt im Alter zu, hier sind Demenz und Apoplex, neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson, Tumorerkrankungen im Kopf-Halsbereich, oder auch Malnutrition zu nennen. Internistische Erkrankungen wie z. B. ein Sjögren Syndrom können eine Xerostomie verstärken, auch Medikamente mit anticholinergischer Wirkung wie Antidepressiva und Neuroleptika oder auch Diuretika reduzieren die Speichelproduktion, wodurch zusätzlich die bakterielle Kolonisation der Mundhöhle begünstigt wird. Neuroleptika beeinträchtigen zudem die Koordination zwischen Atmungs- und Schluckfunktion, sodass das Risiko einer laryngealen Penetration zunimmt. Sedierende Medikamente können den Schluckreflex durch zentralnervöse Wirkungen herabsetzen.

Die Beeinträchtigung des Schluckaktes kann eine Malnutrition begünstigen, wodurch die Kraft der Pharynx- und Atemmuskulatur abnimmt, und Dysphagie und Hustenschwäche verstärkt werden. Ein resultierender Flüssigkeitsmangel verringert wiederum Speichelproduktion und mukoziliäre Clearance, wodurch die Bakterienlast in den Atemwegen zunimmt. Dysphagie kann so zu körperlicher Schwäche und Kachexie bis hin zur Bettlägerigkeit führen, diese begünstigt wiederum die Aspiration und beeinträchtigt die Hustenkapazität, wodurch das Risiko einer Pneumonie weiter steigt. Das Risiko für eine Aspirationspneumonie kann durch die Beurteilung des Schluckaktes mittels Videofluoroskopie [466] oder fiberoptischer Endoskopie abgeschätzt werden.

Schlechte Mundhygiene ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine Aspirationspneumonie [467], intensive Mundpflege kann das Risiko entsprechend reduzieren [468-470]. Das Aspirationsrisiko wird hingegen nicht durch die Anlage nasogastraler oder perkutaner Ernährungssonden reduziert, durch Herabsetzung des Tonus des unteren Ösophagussphinkters und Zunahme des ösophagealen Reflux kann das Risiko sogar erhöht sein [471]. Patienten mit unterstützter oraler Nahrungsaufnahme haben ein geringeres Aspirationsrisiko als Patienten mit enteraler Ernährung über eine PEG [472]. Das Andicken oder Pürieren von Speisen scheint dabei keine Vorteile zu bieten, es scheint sogar eher nachteilig zu sein im Hinblick auf die Bioverfügbarkeit gleichzeitig verabreichter Medikamente [473]. Hilfreich bei der oralen Nahrungsaufnahme ist die aufrechte Körperposition, in liegender Position sollte diese mindestens 30° betragen [474]. Logopädische Behandlungen wie die mechanische oder thermale Stimulation des anterioren Oropharynx können den Schluckreflex unterstützen [475]. Auch die chemische, physikalische oder elektrische Neurostimulation [476], ebenso wie die transkranielle magnetische Stimulation [477] scheinen die Schluckfunktion positiv zu beeinflussen. Die grundsätzliche Minimierung der Einnahme von Medikamenten und das Vermeiden von Substanzen, die die Speichelproduktion hemmen, reduzieren das Risiko einer Aspirationspneumonie [478], ebenso wie der Verzicht auf sedierende Medikamente. Auch das Vermeiden von Antacida kann helfen, eine Aspirationspneumonie zu verhindern [479]. Dopaminagonisten wie Levodopa und Amantadin können eine Dysphagie nach einem Schlaganfall positiv beeinflussen [480,481], haben jedoch signifikante Nebenwirkungen.

Klinische Studien, die positive Effekte hinsichtlich einer Pneumonieprävention zeigen, stehen aber derzeit noch aus. Ein Folsäuremangel kann den Dopaminmetabolismus beeinträchtigen, eine Folsäuresubstitution kann hierbei die Schlucklatenz günstig beeinflussen [482]. ACE-Hemmer können den Husten- und Schluckreflex verbessern, allerdings kann derzeit lediglich empfohlen werden, eine bereits bestehende Medikation mit ACE-Hemmer im Rahmen der üblichen Indikationen fortzuführen.



Prokinetika wie Metoclopramid, Erythromycin oder Cisaprid können die Magenentleerung beschleunigen, haben aber keinen Effekt auf das Risiko einer Aspirationspneumonie. Spezielles Atemmuskeltraining bei Dysphagie und herabgesetzter Hustenkapazität im Rahmen eines Schlaganfalls hat keinen Einfluss auf den Hustenstoß, sodass nicht von einer Verminderung des Pneumonierisikos durch diese Maßnahme ausgegangen werden kann [483].

### **10.3.9 Weitere Risikofaktoren**

Risikofaktoren wie hoher Alkoholkonsum, Passivrauchexposition, Untergewicht bzw. Unterernährung sowie eine unzureichende Mundhygiene [353,484] sind grundsätzlich präventiven Maßnahmen zugänglich.

## **11.0 Qualitätssicherung**

E89 Es sollte ein Bündel für die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie formuliert, implementiert und regelmäßig auditiert werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

E90 Der Fokus der Qualitätssicherung der hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sollte auf der Letalitätsrate von Patienten mit Pneumonie plus schwerer Sepsis liegen. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

E91 Der Anteil der beatmeten an den im Krankenhaus verstorbenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie sollte zusätzlich überprüft werden. Moderate Empfehlung, Evidenz B.

### **11.1 Welches „bundle“ sichert die Umsetzung der wesentlichen Aussagen der Leitlinie, und welche strukturellen Maßgaben sind für die Implementierung eines solchen „bundles“ erforderlich?**

#### **11.1.1 Definitionen**

Unter „bundles“ sollen Bündel von Maßgaben verstanden werden, die in der Praxis implementiert werden, um die Prozess- und/oder Ergebnisqualität der Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie zu sichern. Dafür ist die Etablierung bestimmter Strukturen notwendig (=Strukturqualität).

Mehrere randomisierte Arbeiten haben zeigen können, dass strukturierte Behandlungspfade („pathways“) zu einem verbesserten klinischen Ergebnis führen [261,485-487]. Behandlungspfade können die Vorgabe eines vollständigen Behandlungswegs [485-487], aber auch nur einzelner Maßnahmen umfassen [261]; letztere entsprechen eher einem Bündel. Vollständige Behandlungswege zu etablieren ist jedoch aufwändig, und diese müssen im eigenen Behandlungssetting sowohl validiert als auch kontinuierlich re-evaluiert werden.

Bündel weisen zwei Vorteile auf: zum einen muss nicht für jedes einzelne Element eines Bündels ein Wirksamkeitsnachweis vorliegen, zum anderen ist die Implementierung eines Bündels wesentlich einfacher als die eines Behandlungspfads.

#### **11.1.2 Mögliche Endpunkte einer Prozess- und Ergebnisqualität**

Um die Effektivität eines Bündels zu belegen, müssen die relevanten Endpunkte definiert werden, die eine gute Ergebnisqualität reflektieren. Diese können sein:

- Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität [15,488]

- stationäre Wiederaufnahmerate [489]
- stationäre Behandlungsdauer [490]
- Zeit bis zur klinischen Stabilität [186,491]

Alle Endpunkte sind problematisch. Die Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität scheint der härteste Endpunkt zu sein, ist jedoch schwer zu interpretieren aufgrund der Langzeit-Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie (Einfluss der stationären Behandlungsqualität wahrscheinlich gering) sowie der unterschiedlichen Praxis hinsichtlich des Wechsels der Therapieziele bei schwer komorbiden Patienten. Die stationäre Wiederaufnahmerate ist für das einzelne Krankenhaus schwer zu erfassen, da diese auch in anderen Krankenhäusern erfolgen kann. Die stationäre Behandlungsdauer hängt stark von innerklinischen Besonderheiten der Versorgung sowie der Rate der Patienten mit Notwendigkeit sozialtherapeutischer Versorgung ab. Schließlich unterliegt die Zeit bis zur klinischen Stabilität einer Reihe von Einflussfaktoren, die außerhalb von Studienbedingungen nur bedingt kontrolliert werden können. Von der BQS/Aqua (Institute, die in Deutschland dem Auftrag der externen Qualitätssicherung der Behandlung aller mit ambulant erworbener Pneumonie hospitalisierten Patienten nachgehen) wurden zwei Ergebnisparameter definiert: neben der Krankenhausletalität zusätzlich die Erfüllung von sechs der sieben Stabilitätskriterien vor Entlassung.

Als Indikatoren der Prozessqualität sind folgende Parameter belegt worden:

- rasche Einleitung der antimikrobiellen Therapie (außerhalb des Settings einer schweren Sepsis bzw. septischen Schocks tatsächlich ein Prädiktor guter Prozessqualität, nicht aber einer, der als solcher zu einem besseren Behandlungsergebnis führt) [492,493]
- Abnahme von Blutkulturen [492]
- Messung der Sauerstoffsättigung bei Aufnahme [186]
- Einsatz eines validierten Instruments der Schweregraderfassung [58]
- Gabe einer leitlinienkonformen antimikrobiellen Therapie [494-496]

Von der BGS/Aqua wurden insgesamt acht Prozessvariablen definiert, darunter Bestimmung der Atemfrequenz, Blutgasanalyse (BGA) oder Pulsoximetrie innerhalb der ersten 8 Stunden nach Aufnahme, Beginn der antimikrobiellen Therapie innerhalb der ersten 8 Stunden nach Aufnahme, Frühmobilisation, Verlaufskontrolle durch CRP oder PCT, Anpassung der Behandlung bei fehlendem Ansprechen, Bestimmung der klinischen Stabilitätskriterien sowie die Dokumentation der palliativen Therapienentscheidung.

### **11.1.3 Bündel in der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie**

Aktuell sind nur wenige Daten zu Bündeln bei ambulant erworbener Pneumonie publiziert. Diese zeigen jedoch ein hohes Potenzial der Verbesserung des Behandlungsergebnisses bei Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie bzw. schwerer Sepsis [132,497]. Angesichts der schmalen Datenlage können Elemente des Bündels heute nicht evidenzbasiert begründet werden. Die Leitliniengruppe schlägt unter dieser Einschränkung folgende Elemente eines Bündels bei hospitalisierten Patienten zur möglichen Umsetzung der wesentlichen Punkte dieser Leitlinie vor:

- 1) CRB-65 als Instrument der Schweregradbestimmung
- 2) Mindestens einmal tägliche Bestimmung der Vitalparameter Atemfrequenz, Blutdruck, Puls, Temperatur sowie der Sauerstoffsättigung bei allen hospitalisierten Patienten mit Schweregradkriterien (nach CRB-65 bzw. IDSA/ATS)

- 3) Formulierung eines lokalen Kurz-Standards der antimikrobiellen Therapie entsprechend der vorliegenden Leitlinie
- 4) Initiale Kombinationstherapie  $\beta$ -Laktam/Makrolid bei Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie
- 5) Gabe der antimikrobiellen Therapie binnen 8 Stunden (bei Patienten mit schwerer Pneumonie bzw. schwerer Sepsis/septischem Schock möglichst binnen einer Stunde)
- 6) Rasche Flüssigkeitstherapie, Ausgleich einer Elektrolytstörung und Hyperglykämie, Thromboseprophylaxe, Evaluation instabiler Komorbiditäten v. a. kardialer Art
- 7) Tägliche Bestimmung der Stabilitätskriterien und Verlaufskontrolle des CRP oder PCT innerhalb von 3-4 Tagen nach Beginn der antimikrobiellen Therapie zur Überprüfung des Therapieansprechens bei stationären Patienten
- 8) Protokoll zur Sequenztherapie und Beendigung der antimikrobiellen Therapie; z. B. prospektive Anordnung der Therapiedauer und –applikation in der Kurve
- 9) Suche nach Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankung

Die im BQS/AQUA Protokoll geforderten Variablen sind durch dieses Bündel weitreichend erfasst. Über diese hinaus wird die Behandlungsqualität auch inhaltlich erfasst.

#### **11.1.4 Erforderliche strukturelle Maßgaben**

An erster Stelle steht die Bestimmung einer Person oder einer Gruppe von Personen, die die Implementation (und Auditierung) des Bündels verantworten soll. Durch diese sollten folgende Strukturen sichergestellt werden:

- 1) Schriftliche Hinterlegung des Bündels, des CRB-65, des Kurz-Standards sowie der Stabilitätskriterien im Intranet sowie zusätzlich Hinterlegung als Ausdruck in Notaufnahmen, IMC und ICU
- 2) Ausstattung aller Stationen mit Pulsoximetrie-Geräten oder anderen Monitor-Geräten, die geeignet sind, die Sauerstoffsättigung zu bestimmen
- 3) Formulierung von Regeln des Entlassungsmanagements (vor allem Früherkennung sozialmedizinischer Probleme)
- 4) Regelmäßige Schulungen aller mit der Behandlung von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie befassten Ärzte und Pflegenden
- 5) Regelmäßige Auditierung und Besprechung der Audit-Ergebnisse

#### **11.2 Welche Dokumentation ist geeignet, die Ergebnisqualität Krankenhaus-Letalität zu reflektieren?**

In Deutschland ergeben die Daten des externen Qualitätssicherungsprogramms gleichzeitig das Benchmark für die Bewertung des eigenen Ergebnisses. Private Träger wie z. B. der Helios-Konzern legen als Benchmark aus Routinedaten ihrer Standorte allein Altersklassen an.

Die Ergebnisse der Berechnung eines prognostischen Instrumentes durch das Aqua-Institut aus den Daten der Qualitätssicherung (multivariates Modell, das eine „O:E-Ratio“, das Verhältnis von beobachteter und erwarteter Letalität ergibt) sprechen dafür, dass das Alter zwar ein wichtiger prognostischer Faktor ist, jedoch durch eine Reihe weiterer Kriterien adjustiert werden muss, um die Krankenhaus-Letalität korrekt einzuschätzen [498]. Zudem bedarf es der Korrektur durch die Anzahl an Fällen, die einen Therapiezielwechsel zur palliativen Therapie erfahren haben.

Es ist jedoch seit Einführung des Qualitätssicherungsprogramms 2005 zunehmend fraglich geworden, ob die Gesamt-Krankenhaus-Letalität ein geeigneter Parameter für die Ergebnisqualität ist. Die Mehrzahl der Patienten (ca. 80-85%) weist ein geringes bis mittleres Letalitätsrisiko auf; eine signifikante Verringerung der Letalität durch Qualitätsmaßnahmen ist hier schwer zu erzielen. Andererseits haben Patienten mit septischem Schock eine sehr hohe Letalität; hier ist eine signifikante Verringerung schwer zu erreichen und statistisch allenfalls dann erkennbar, wenn die Analyse auf diese Fälle beschränkt wird. Das höchste Potential der Prognoseverbesserung verbirgt sich in der Gruppe mit schwerer Sepsis. Diese ist mit ca. 15-20% relativ häufig, eine gut strukturierte Therapie mit definierten Zielen anhand eines Sepsis-Bündels verbessert die Prognose deutlich [83,110].

Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts versterben, möglicherweise zu selten im Laufe der stationären Behandlung eine Beatmungstherapie erhalten [123]. Daher ist auch der Anteil der beatmeten an den verstorbenen Patienten und eine Analyse der Gründe für die unterlassene Beatmungstherapie geeignet, die Qualität der Versorgung zu überprüfen.

## 12.0 Literaturverzeichnis

1. Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie*. 2009; 63:e1-68.
2. Kopp IB, Lorenz W, Müller W et al. Methodische Empfehlungen zur Leitlinienerstellung. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html>, 2004
3. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk-offline.html>
4. [www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports](http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/reports)
5. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328: 1490-1494
6. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 605-614
7. Ewig S. The pneumonia triad. *Eur Respir Mon*. 2014; 63: 13-24
8. Viasus D, Garcia-Vidal C, Cruzado JM et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2899-2906
9. Viasus D, Garcia-Vidal C, Castellote J et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine*. 2011; 90: 110-118
10. Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, Viasus D et al. Clinical features, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Medicine*. 2013; 92: 42-50
11. Gómez-Junyent J, Garcia-Vidal C, Viasus D et al. Clinical features, etiology and outcomes of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PloS one*. 2014; 9: e105854
12. Belda J, Cavalcanti M, Ferrer M et al. Bronchial colonization and postoperative respiratory infections in patients undergoing lung cancer surgery. *Chest*. 2005; 128: 1571-1579
13. Ewig S, Birkner N, Strauss R et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64: 1062-1069
14. Ewig S, Klapdor B, Pletz MW et al. Nursing-home-acquired pneumonia in Germany: an 8-year prospective multicentre study. *Thorax*. 2012; 67: 132-138
15. Ewig S, Bauer T, Richter K et al. Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *Eur Respir J*. 2013; 41: 917-922
16. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388-416
17. Ewig S, Welte T, Chastre J et al. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 279-287
18. Chalmers JD, Rother C, Salih W et al. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 330-339
19. Klapdor B, Ewig S, Pletz MW et al. Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *Eur Respir J*. 2012; 39: 1156-1161

20. Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K et al. Management der neuen Influenza A/H1N1-Virus-Pandemie im Krankenhaus: Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie*. 2009; 63: 417-425
21. Porten K, Rissland J, Tigges A et al. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 147
22. von Baum H, Härter G, Essig A et al. Preliminary report: outbreak of Legionnaires disease in the cities of Ulm and Neu-Ulm in Germany, December 2009 - January 2010. *Euro Surveill*. 2010; 15: 19472
23. Covinsky KES, Palmer RM, Fortinsky RH et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 451-458
24. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability: "She was probably able to ambulate, but I'm not sure". *JAMA*. 2011; 306: 1782-1793
25. Leff B, Burton L, Mader SL et al. Hospital at home: feasibility and outcomes of a program to provide hospital-level care at home for acutely ill older patients. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 798-808
26. Leff B, Burton L, Mader S et al. Satisfaction with hospital at home care. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:1355-1363
27. Leff B, Burton L, Mader S et al. Comparison of functional outcomes associated with hospital at home care and traditional acute hospital care. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 273-278
28. Diehr P, Wood RW, Bushyhead J et al. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough--a statistical approach. *J Chronic Dis*. 1984; 37: 215-225
29. Gennis P, Gallagher J, Falvo C et al. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med*. 1989; 7: 263-268
30. Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 664-670
31. Melbye H, Straume B, Aasebø U et al. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care*. 1992; 10: 226-233
32. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997; 278: 1440-1445
33. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV et al. Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med*. 1999; 159: 1082-1087
34. van Vugt SF, Verheij TJ, de Jong PA et al. Diagnosing pneumonia in patients with acute cough: clinical judgment compared to chest radiography. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1076-1082
35. Lieberman D, Shvartzman P, Korsonsky I et al. Diagnosis of ambulatory community-acquired pneumonia. Comparison of clinical assessment versus chest X-ray. *Scand J Prim Health Care*. 2003; 21: 57-60
36. O'Brien WT Sr, Rohweder DA, Lattin GE Jr et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray. *J Am Coll Radiol*. 2006; 3: 703-706
37. Metlay JP, Schulz R, Li YH et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 1453-1459
38. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. The impact of an early chest radiograph on outcome in patients hospitalised with community-acquired pneumonia. *Clin Med*. 2010; 10: 563-567
39. Speets AM, Hoes AW, van der Graaf Y et al. Chest radiography and pneumonia in primary care: diagnostic yield and consequences for patient management. *Eur Respir J*. 2006; 28: 933-938

40. Falguera M, Martín M, Ruiz-González A et al. Community-acquired pneumonia as the initial manifestation of serious underlying diseases. *Am J Med.* 2005; 118: 378-383
41. Hagaman JT, Rouan GW, Shipley RT et al. Admission chest radiograph lacks sensitivity in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Am J Med Sci.* 2009; 337: 236-240
42. Melbye H, Dale K. Interobserver variability in the radiographic diagnosis of adult outpatient pneumonia. *Acta Radiol.* 1992; 33: 79-81
43. Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 2729-2732
44. Moncada DC, Rueda ZV, Macías A et al. Reading and interpretation of chest X-ray in adults with community-acquired pneumonia. *Braz J Infect Dis.* 2011; 15: 540-546
45. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ et al. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med.* 2004; 117: 305-311
46. Reissig A, Copetti R, Mathis G et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest.* 2012; 142: 965-972
47. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ et al. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005; 331: 26
48. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2007; 57: 555-560
49. Engel MF, Paling FP, Hoepelman, AIM et al. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract.* 2012; 29: 383-393
50. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010; 138: 121-129
51. Almirall J, Bolibar I, Toran P et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004; 125: 1335-1342
52. Huang Y, Chen R, Wu T et al. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract.* 2013; 63: e787-794
53. Aabenhuis R, Jensen JU, Jørgensen KJ et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD010130
54. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J.* 2010; 36: 601-607
55. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9: CD007498
56. Bauer TT, Ewig S, Marre R et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med.* 2006; 260: 93-101
57. Loke YK, Kwok CS, Niruban A et al. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2010; 65: 884-890
58. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2010; 65: 878-883

59. Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A et al. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1409-1420
60. Salih W, Schembri S, Chalmers JD. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J.* 2014; 43: 842-851
61. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377-382
62. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997; 336: 243-250
63. Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 214-223
64. Kolditz M, Ewig S, Höffken G. Management-based risk prediction in community-acquired pneumonia by scores and biomarkers. *Eur Respir J.* 2013; 41: 974-984
65. Strauß R, Ewig S, Richter K et al. The prognostic significance of respiratory rate in patients with pneumonia: a retrospective analysis of data from 705,928 hospitalized patients in Germany from 2010-2012. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111:503-508
66. Akram AR, Chalmers JD, Hill AT. Predicting mortality with severity assessment tools in out-patients with community-acquired pneumonia. *QJM.* 2011; 104: 871-879
67. McNally M, Curtain J, O'Brien KK et al. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2010; 60: e423-433
68. Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 37: 858-864
69. Bont J, Hak E, Hoes AW et al. Predicting death in elderly patients with community-acquired pneumonia: a prospective validation study reevaluating the CRB-65 severity assessment tool. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1465-1468
70. Torres OH, Muñoz J, Ruiz D et al. Outcome predictors of pneumonia in elderly patients: importance of functional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 1603-1609
71. Naito T, Suda T, Yasuda K et al. A validation and potential modification of the pneumonia severity index in elderly patients with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54: 1212-1219
72. Murcia J, Llorens P, Sánchez-Payá J et al. Functional status determined by Barthel Index predicts community acquired pneumonia mortality in general population. *J Infect.* 2010; 61: 458-464
73. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation.* 2012; 125: 773-781
74. Kothe H, Bauer T, Marre R et al. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J.* 2008; 32: 139-146
75. Akram AR, Singanayagam A, Choudhury G et al. Incidence and prognostic implications of acute kidney injury on admission in patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2010; 138: 825-832
76. Yende S, van der Poll T, Lee M et al. The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax.* 2010; 65: 870-877
77. Dwyer R, Hedlund J, Darenberg J et al. Improvement of CRB-65 as a prognostic scoring system in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2011; 43: 448-455



78. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B et al. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ Open Respir Res.* 2014; 1: e000038
79. Kolditz M, Ewig S, Schütte H et al. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med.* 2015; 278: 193-202
80. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course. *Chest.* 2006; 129: 968-978
81. Aliberti S, Amir A, Peyrani P et al. Incidence, etiology, timing, and risk factors for clinical failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2008; 134: 955-962
82. Schaaf B, Kruse J, Rupp J et al. Sepsis severity predicts outcome in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J.* 2007; 30: 517-524
83. Aliberti S, Brambilla AM, Chalmers JD et al. Phenotyping community-acquired pneumonia according to the presence of acute respiratory failure and severe sepsis. *Respir Res.* 2014; 15: 1-10
84. El-Solh AA, Alhajhusain A, Abou Jaoude P et al. Validity of severity scores in hospitalized patients with nursing home-acquired pneumonia. *Chest.* 2010; 138: 1371-1376
85. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care. *Prim Care Respir J.* 2010; 19: 378-382
86. Carr GE, Yuen TC, McConville JF et al. Early cardiac arrest in patients hospitalized with pneumonia: a report from the American Heart Association's Get With The Guidelines-Resuscitation Program. *Chest.* 2012; 141: 1528-1536
87. Phua J, Ngerng WJ, Lim TK. The impact of a delay in intensive care unit admission for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2010; 36: 826-833
88. Ewig S, Ruiz M, Mensa J et al. Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1102-1108
89. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 717-723
90. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1589-1596
91. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011; 39: 2066-2071
92. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41: 580-637
93. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. *Anaesthesist.* 2010; 59: 347-370
94. Rodriguez A, Lisboa T, Blot S et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med.* 2009; 35: 430-438
95. Gattarello S, Borgatta B, Solé-Violán J et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013). *Chest.* 2014; 146: 22-31

96. Sirvent JM, Carmen de la Torre M, Lorencio C et al. Predictive factors of mortality in severe community-acquired pneumonia: a model with data on the first 24h of ICU admission. *Med Intensiva*. 2013; 37: 308-315
97. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 27-72
98. Chalmers JD, Taylor JK, Mandal P et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 503-511
99. Charles PGP, Wolfe R, Whitby M et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 375-384
100. España PP, Capelastegui A, Gorordo I et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1249-1256
101. Yandiola PP, Capelastegui A, Quintana J et al. Prospective comparison of severity scores for predicting clinically relevant outcomes for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2009; 135: 1572-1579
102. Buising KL, Thursky KA, Black JF et al. Identifying severe community-acquired pneumonia in the emergency department: a simple clinical prediction tool. *Emerg Med Australas*. 2007; 19: 418-426
103. Renaud B, Labarère J, Coma E et al. Risk stratification of early admission to the intensive care unit of patients with no major criteria of severe community-acquired pneumonia: development of an international prediction rule. *Crit Care*. 2009; 13: R54
104. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015; 70: 551-558
105. Marti C, Garin N, Grosgrain O et al. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16: R141
106. Brown SM, Jones BE, Jephson AR et al. Validation of the Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society 2007 guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009; 37: 3010-3016
107. Liapikou A, Ferrer M, Polverino E et al. Severe community-acquired pneumonia: validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society guidelines to predict an intensive care unit admission. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 377-385
108. Phua J, See KC, Chan YH et al. Validation and clinical implications of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64: 598-603
109. Fukuyama H, Ishida T, Tachibana H et al. Validation of scoring systems for predicting severe community-acquired pneumonia. *Intern Med*. 2011; 50: 1917-1922
110. Lim HF, Phua J, Mukhopadhyay A et al. IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2014; 43: 852-862
111. Lepper PM, Ott S, Nüesch E et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e3397
112. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S et al. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 1426-1434

113. Krüger S, Ewig S, Kunde J et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax*. 2010; 65: 208-214
114. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 1-12
115. Kolditz M, Höffken G, Martus P et al. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. Kolditz M, Höffken G, Martus P et al. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 90
116. Albrich WC, Rüegger K, Dusemund F et al. Biomarker-enhanced triage in respiratory infections: a proof-of-concept feasibility trial. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1064-1075
117. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010; 303: 739-746
118. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2013; 143: 1548-1553
119. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 165-172
120. Choudhury G, Chalmers JD, Mandal P et al. Physician judgement is a crucial adjunct to pneumonia severity scores in low-risk patients. *Eur Respir J*. 2011; 38: 643-648
121. Chen JH, Chang SS, Liu JJ et al. Comparison of clinical characteristics and performance of pneumonia severity score and CURB-65 among younger adults, elderly and very old subjects. *Thorax*. 2010; 65: 971-977
122. Zeymer U, Hambrecht R, Theres H et al. Treatment of ST-segment elevation acute myocardial infarction in hospitals with and without cardiac catheterization laboratory. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013; 138: 1935-1940
123. Bauer TT, Welte T, Strauss R et al. Why do nonsurvivors from community-acquired pneumonia not receive ventilatory support. *Lung*. 2013; 191: 417-724
124. Renaud B, Santin A, Coma E et al. Association between timing of intensive care unit admission and outcomes for emergency department patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2009; 37: 2867-2874
125. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014; 42: 1749-1755
126. Restrepo MI, Mortensen EM, Rello J et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010; 137: 552-557
127. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violán J et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2007; 35: 2509-2514
128. Chamberlain DJ, Willis EM, Bersten AB. The severe sepsis bundles as processes of care: a meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2011; 24: 229-243
129. Lee SJ, Ramar K, Park JG et al. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest*. 2014; 146: 908-915
130. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. 2014; <http://www.awmf.org>; AWMF-Registernummer 001/020

131. Menéndez R, Torres A, Reyes S et al. Initial management of pneumonia and sepsis: factors associated with improved outcome. *Eur Respir J.* 2012; 39: 156-162
132. Hortmann M, Heppner HJ, Popp S et al. Reduction of mortality in community-acquired pneumonia after implementing standardized care bundles in the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2014; 21: 429-435
133. Miller RR, Dong L, Nelson NC et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 77-82
134. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010; 38: 367-374
135. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1105-1112
136. Ferrer R, Artigas A, Levy MM et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008; 299: 2294-2303
137. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34: 943-949
138. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1059-1064
139. Ewig S, Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency: time for an aggressive intervention to lower mortality. *Eur Respir J.* 2011; 38: 253-260
140. Krüger S, Frechen D. Cardiovascular Complications in Community-acquired Pneumonia. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2015; 22: 62-67
141. Brodhun B, Buchholz U. Legionärskrankheit in Deutschland (2001-2013). *Epidemiologisches Bulletin.* 2015; 13: 95–107
142. Schneeberger PM, Wintenberger C, van der Hoek W et al. Q fever in the Netherlands - 2007-2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 339-353
143. Capelastegui A, España PP, Bilbao A et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 134
144. Cillóniz C, Ewig S, Polverino E et al. Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J.* 2012; 40: 931-938
145. Chaisuksant S, Koonsuwan A, Sawanyawisuth K. Appropriateness of obtaining blood cultures in patients with community acquired pneumonia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2013; 44: 289-294
146. Torres A, Cillóniz C, Ferrer M et al. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis. *Eur Respir J.* 2015; 45: 1353-1363
147. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 202-209
148. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PloS one.* 2013; 8: e60273
149. Capelastegui A, Zalacain R, Bilbao A et al. Pneumococcal pneumonia: differences according to blood culture results. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 128

150. Ingarfield SL, Celenza A, Jacobs IG et al. The bacteriology of pneumonia diagnosed in Western Australian emergency departments. *Epidemiol Infect.* 2007; 135: 1376-1383
151. von Baum H, Welte T, Marre R et al. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J.* 2010; 35: 598-605
152. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest.* 2009; 136: 1576-1585
153. Roed T, Schønheyder HC, Nielsen H. Predictors of positive or negative legionella urinary antigen test in community-acquired pneumonia. *Infect Dis.* 2015; 47: 484-490
154. Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N et al. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest.* 2002; 121: 1486-1492
155. Lentino JR, Lucks DA. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 1987; 25: 758-762
156. Rosón B, Carratalà J, Verdaguer R et al. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 869-874.
157. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect.* 2009; 59: 83-89
158. Fukuyama H, Yamashiro S, Kinjo K et al. Validation of sputum Gram stain for treatment of community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2014; 18: 534
159. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50: 339-344
160. Sommer F, Elias J, Griese M et al. Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ) 7 Infektionen der tiefen Atemwege Teil I. Urban & Fischer in Elsevier Verlag. 2010
161. Noone P, Rogers BT. Pneumonia caused by coliforms and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Pathol.* 1976; 29: 652-656
162. Horita N, Miyazawa N, Kojima R et al. Sensitivity and specificity of the *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology.* 2013; 18: 1177-1183
163. Sinclair A, Xie X, Teltscher M et al. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2013; 51: 2303-2310
164. Andreo F, Ruiz-Manzano J, Prat C et al. Utility of pneumococcal urinary antigen detection in diagnosing exacerbations in COPD patients. *Respir Med.* 2010; 104: 397-403
165. Hamer DH, Egas J, Estrella B et al. Assessment of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1025-1028
166. Edin A, Granholm S, Koskiniemi S et al. Development and laboratory evaluation of a real-time PCR assay for detecting viruses and bacteria of relevance for community-acquired pneumonia. *J Mol Diagn.* 2015; 17: 315-324
167. Huijskens EG, van Erkel AJ, Palmén FM et al. Viral and bacterial aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7: 567-573

168. Das D, Le Floch H, Houhou N et al. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: e1-8
169. Costa E, Rodríguez-Domínguez M, Clari MÁ et al. Comparison of the performance of 2 commercial multiplex PCR platforms for detection of respiratory viruses in upper and lower tract respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 82: 40-43
170. Choi SH, Hong SB, Ko GB et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 325-332
171. Thurman KA, Warner AK, Cowart KC et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella* spp. in clinical specimens using a single-tube multiplex real-time PCR assay. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 70: 1-9
172. Schack M, Sachse S, Rödel J et al. *Coxiella burnetii* (Q fever) as a cause of community-acquired pneumonia during the warm season in Germany. *Epidemiol Infect.* 2014; 142: 1905-1910
173. Corman VM; Ölschläger S, Wendtner CM et al. Performance and clinical validation of the RealStar MERS-CoV Kit for detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus RNA. *J Clin Virol.* 2014; 60: 168-171
174. Gago S; Buitrago MJ, Clemons KV et al. Development and validation of a quantitative real-time PCR assay for the early diagnosis of coccidioidomycosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014; 79: 214-221
175. Antinori S. *Histoplasma capsulatum*: more widespread than previously thought. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 90: 982-983
176. Scheel CM, Zhou Y, Theodoro RC et al. Development of a loop-mediated isothermal amplification method for detection of *Histoplasma capsulatum* DNA in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 483-488
177. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 980-1024
178. Beckmann C, Hirsch HH. Diagnostic performance of near-patient testing for influenza. *J Clin Virol.* 2015; 67: 43-46
179. Chartrand C, Leeflang MM, Minion J et al. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 500-511
180. Hazelton B, Nedeljkovic G, Ratnamohan VM et al. Evaluation of the Sofia Influenza A+B fluorescent immunoassay for the rapid diagnosis of influenza A and B. *J Med Virol.* 2015; 87: 35-38
181. Tuttle R, Weick A, Schwarz WS et al. Evaluation of novel second-generation RSV and influenza rapid tests at the point of care. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 81: 171-176
182. Binnicker MJ, Espy MJ, Irish CL et al. Direct Detection of Influenza A and B Viruses in Less Than 20 Minutes Using a Commercially Available Rapid PCR Assay. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 2353-2354
183. Nie S, Roth RB, Stiles J et al. Evaluation of Alere i Influenza A&B for rapid detection of influenza viruses A and B. *J Clin Microbiol.* 2014; 52: 3339-3344
184. Salez N, Nougairède A, Ninove L et al. Prospective and retrospective evaluation of the Cepheid Xpert® Flu/RSV XC assay for rapid detection of influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015; 81: 256-258
185. Ewig S, Torres A, Angeles Marcos M et al. Factors associated with unknown aetiology in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1254-1262
186. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA.* 1998; 279: 1452-1457
187. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med.* 1990; 89: 713-721

188. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN et al. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1278-1284
189. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2010; 21: 548-552
190. Coelho L, Póvoa P, Almeida E et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care.* 2007; 11: R92
191. Coelho LM, Salluh JI, Soares M et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit Care.* 2012; 16: R53
192. Little BP, Gilman MD, Humphrey KL et al. Outcome of recommendations for radiographic follow-up of pneumonia on outpatient chest radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202: 54-59
193. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ et al. Diagnosis of pulmonary malignancy after hospitalization for pneumonia. *Am J Med.* 2010; 123: 66-71
194. Syrjälä H, Broas M, Suramo I et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 358-363
195. von Baum H, Ewig S, Marre R et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1356-1364
196. Wellinghausen N, Straube E, Freidank H et al. Low prevalence of Chlamydia pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia. *Int J Med Microbiol.* 2006; 296: 485-491
197. Dumke R, Schnee C, Pletz MW et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 426-434
198. von Baum H, Welte T, Marre R et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis.* 2009; 9: 62
199. Imöhl M, van der Linden M. [Invasive pneumococcal disease in Germany in the era of pneumococcal conjugate vaccination]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015; 139: 1346-1351
200. Pletz MW, McGee L, Burkhardt O et al. Ciprofloxacin treatment failure in a patient with resistant Streptococcus pneumoniae infection following prior ciprofloxacin therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24: 58-60
201. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 682-690
202. Creutz P, Kothe H, Braun M et al. Failure of Ambulatory Treatment in CAP Patients Leading to Subsequent Hospitalization and its Association to Risk Factors - Prospective Cohort Study. *J Pulmon Resp Med.* 2013; 3: 1-7
203. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012; 67: 71-79
204. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. Lode H1. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18: 199-209
205. Nie W, Li B, Xiu Q.  $\beta$ -Lactam/macrolide dual therapy versus  $\beta$ -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 1441-1446
206. Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ.* 2005; 330: 456

207. Tessmer A, Welte T, Martus P et al. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* . 2009; 63: 1025-1033
208. Garin N, Genné D, Carballo S et al.  $\beta$ -Lactam monotherapy vs  $\beta$ -lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1894-1901
209. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1312-1323
210. Guo D, Cai Y, Chai D et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie*. 2010; 65: 631-640
211. von Baum H, Schweiger B, Welte T et al. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia. *Eur Respir J*. 2011; 37(5):1151-1157
212. Louie JK, Yang S, Acosta M et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 1198-1204
213. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 1140-1149
214. Jefferson T, Jones MA, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD008965
215. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 395-404
216. Viasus D, Paño-Pardo JR, Pachón J et al. Factors associated with severe disease in hospitalized adults with pandemic (H1N1) 2009 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 738-746
217. Klapdor B, Ewig S, Schaberg T et al. Presentation, etiology and outcome of pneumonia in younger nursing home residents. *J Infect*. 2012; 65: 32-38
218. Kett DH, Cano E, Quartin AA et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 181-189
219. Attridge RT, Frei CR, Restrepo MI et al. Guideline-concordant therapy and outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2011; 38: 878-887
220. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Sloan KL et al. Guideline-based antibiotics and mortality in healthcare-associated pneumonia. *J Gen Intern Med*. 2012; 27: 845-852
221. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B et al. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2014; Feb 4. Epub ahead of print
222. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P et al.  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. *Clin Infect Dis*. 2015; 54: 167-174
223. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1888-1895
224. Chamot E, Boffi E, Rohner P et al. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 2756-2764



225. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Pneumologie*. 2012; 66: 707-765
226. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. 2015; 26: 21-33
227. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 32-40
228. Morel J, Casotto J, Jospé R et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Critical care*. 2010; 14: R225
229. Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 169: 2258-2264
230. de With K, Allerberger F, Amann S et al. S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013: AWMF-Registernummer 092/001
231. van der Eerden MM, Vlaspoolder F, de Graaff CS et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax*. 2005; 60: 672-678
232. Cillóniz C, Ewig S, Ferrer M et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Critical Care*. 2011; 15: R209
233. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides--an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 10-21
234. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 440-444
235. Blasi F, Garau J, Medina J et al. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res*. 2013; 14: 1-10
236. Ostrowsky B, Sharma S, DeFino M et al. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013; 34(6):566-572
237. Schouten JA, Hulscher ME, Trap-Liefers J et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 931-941
238. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(11):1581-1587
239. Li JZ, Winston LG, Moore DH et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007; 120: 783-790
240. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008; 68: 1841-1854
241. Pinzone MR, Cacopardo B, Abbo L et al. Duration of antimicrobial therapy in community acquired pneumonia: less is more. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014

242. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006; 332: 1355
243. Rizzato G, Montemurro L, Fraioli P et al. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 1995; 8: 398-402
244. O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; 17: 828-833
245. Sopena N, Martínez-Vázquez C, Rodríguez-Suárez JR et al. Comparative study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *J Chemother*. 2004; 16: 102-103
246. Paris R, Confalonieri M, Dal Negro R et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *J Chemother*. 2008; 20: 77-86
247. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20: 555-563
248. D'Ignazio J, Camere MA, Lewis DE et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired Pneumonia in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 4035-4041
249. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A et al. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia--a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17: 1852-1858
250. Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G et al. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008; 68: 2469-2481
251. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*. 2006; 333: 1193
252. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011; 15: R267
253. Sabrià M, Pedro-Botet ML, Gómez J et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest*. 2005; 128: 1401-1405
254. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T et al. Macrolides versus quinolones in Legionella pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization international study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010; 14: 495-499
255. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C et al. Community-acquired Legionella pneumophila pneumonia: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine*. 2013; 92: 51-60
256. Nagel JL, Rarus RE, Crowley AW et al. Retrospective analysis of azithromycin versus fluoroquinolones for the treatment of legionella pneumonia. *P T*. 2014; 39: 203-205
257. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 752-760
258. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*. 2004; 125: 2135-2139
259. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G et al. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med*. 1998; 92: 1032-1039

260. Rhew DC, Tu GS, Ofman J et al. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 722-727
261. Carratalà J, Garcia-Vidal C, Ortega L et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 922-928
262. Engel MF, Bruns AH, Hulscher ME et al. A tailored implementation strategy to reduce the duration of intravenous antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 1897-1908
263. Verhaegen J, Verbist L. In-vitro activity of 21 beta-lactam antibiotics against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41: 381-385
264. Peric M, Browne FA, Jacobs MR et al. Activity of nine oral agents against gram-positive and gram-negative bacteria encountered in community-acquired infections: use of pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints in the comparative assessment of beta-lactam and macrolide antimicrobial agents. *Clin Ther.* 2003; 25: 169-177
265. Morrissey I, Leakey A. Activity of ceftaroline against serotyped *Streptococcus pneumoniae* isolates from Europe and South Africa associated with community-acquired bacterial pneumonia (2007-08). *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1408-1412
266. Balfour JA, Balfour JA, Benfield P. Cefpodoxime proxetil. An appraisal of its use in antibacterial cost-containment programmes, as stepdown and abbreviated therapy in respiratory tract infections. *PharmacoEconomics.* 1996; 10: 164-178
267. Perry CM, Brogden RN. Cefuroxime axetil. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1996; 52: 125-158
268. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simon S et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2001; 111: 367-374
269. Long W, Deng X, Zhang Y et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in low-risk outpatients with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2011; 16: 819-824
270. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 84-93
271. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375: 463-474
272. Ram FS, Picot J, Lightowler J et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 3: CD004104
273. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5: CD005351
274. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P et al. Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie.* 2008; 62: 449-479
275. Confalonieri M, Potena A, Carbone G et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1585-1591
276. Ferrer M, Esquinas A, Leon M et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1438-1444

277. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 458-466
278. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2185-2196
279. Ambrosino N, Foglio K, Rubini F et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax.* 1995; 50: 755-757
280. Antonelli M, Conti G, Moro ML et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1718-1728
281. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P et al. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 812-821
282. Domenighetti G, Gayer R, Gentilini R. Noninvasive pressure support ventilation in non-COPD patients with acute cardiogenic pulmonary edema and severe community-acquired pneumonia: acute effects and outcome. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1226-1232
283. Murad A, Li PZ, Dial S et al. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care.* 2015; 30: 49-54
284. Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M et al. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2016 ; 10(1):98-103
285. Demoule A, Girou E, Richard JC et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1756-1765
286. Rana S, Jenad H, Gay PC et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care.* 2006; 10: R79
287. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010; 138: 114-120
288. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 942-949
289. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 566-576
290. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1368-1377
291. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1683-1693
292. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1496-1506
293. Mundy LM, Leet TL, Darst K et al. Early mobilization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003; 124: 883-889
294. Cangemi R, Calvieri C, Falcone M et al. Relation of Cardiac Complications in the Early Phase of Community-Acquired Pneumonia to Long-Term Mortality and Cardiovascular Events. *Am J Cardiol.* 2015; 116: 647-651
295. Griffin AT, Wiemken TL, Arnold FW. Risk factors for cardiovascular events in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2013; 17: e1125-1129
296. Oz F, Gul S, Kaya MG et al. Does ASS use prevent acute coronary syndrome in patients with pneumonia: multicenter prospective randomized trial. *Coron Artery Dis.* 2013; 24(3):231-237

297. Falcone M, Russo A, Cangemi R et al. Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with ASS. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4: e001595
298. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1917-1925
299. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 165-228
300. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: GINA executive summary. 2015; [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf).
301. Walters JA, Tan DJ, White CJ et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 12: CD006897
302. Salluh JI, Póvoa P, Soares M et al. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care.* 2008; 12: R76
303. Siempos II, Vardakas KZ, Kopterides P et al. Adjunctive therapies for community-acquired pneumonia: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62(4):661-668
304. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH et al. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2010; 25: 420-435
305. Chen Y, Li K, Pu H et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 3: CD007720
306. Nie W, Zhang Y, Cheng J et al. Corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a meta-analysis. *PLoS one.* 2012; 7: e47926
307. Shafiq M, Mansoor MS, Khan AA et al. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med.* 2013; 8: 68-75
308. Blum CA, Nigro N, Briel M et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 1511-1518
309. Torres A, Sibila O, Ferrer M et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313: 677-686
310. ADRENAL Studie: [ClinicalTrials.gov NCT01448109](http://ClinicalTrials.gov/NCT01448109); ESCAPe Studie: [ClinicalTrials.gov NCT01283009](http://ClinicalTrials.gov/NCT01283009)
311. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS et al. Effect of Corticosteroid Therapy on Influenza-Related Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 212: 183-194
312. World Health Organization. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1)2009 and other Influenza Viruses\_2009\_WHO. 2010; [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf?ua=1](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf?ua=1).
313. Myles P, Nguyen-Van-Tam JS, Semple MG et al. Differences between asthmatics and nonasthmatics hospitalised with influenza A infection. *Eur Respir J.* 2013; 41: 824-831
314. Menéndez R, Torres A, Rodríguez de Castro F et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1783-1790
315. Menéndez R, Torres A, Zalacaín R et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax.* 2004; 59: 960-965
316. Arancibia F, Ewig S, Martínez JA et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 154-160

317. Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 502-508
318. Genné D, Sommer R, Kaiser L et al. Analysis of factors that contribute to treatment failure in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25: 159-166
319. Hoogewerf M, Oosterheert JJ, Hak E et al. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12: 1097-1104
320. Kaye KS, Harris AD, McDonald JR et al. Measuring acceptable treatment failure rates for community-acquired pneumonia: potential for reducing duration of treatment and antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29(2):137-142
321. Ye X, Sikirica V, Schein JR et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther.* 2008; 30: 358-371
322. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008; 63: 447-452
323. Hess G, Hill JW, Raut MK et al. Comparative antibiotic failure rates in the treatment of community-acquired pneumonia: Results from a claims analysis. *Adv Ther.* 2010; 27: 743-755
324. Ott SR, Hauptmeier BM, Ernen C et al. Treatment failure in pneumonia: impact of antibiotic treatment and cost analysis. *Eur Respir J.* 2012; 39: 611-618
325. Marrie TJ. Normal resolution of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1992; 7: 256-270
326. Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 630-635
327. El Solh AA, Aquilina AT, Gunen H et al. Radiographic resolution of community-acquired bacterial pneumonia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004; 52: 224-229
328. Metlay JP, Fine MJ, Schulz R et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med.* 1997; 12: 423-430
329. El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CA et al. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 2006; 130: 1165-1172
330. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 469-472
331. Martin-Loeches I, Valles X, Menendez R et al. Predicting treatment failure in patients with community acquired pneumonia: a case-control study. *Respir Res.* 2014; 15: 75
332. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 53: 559-566
333. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA et al. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006; 10: S1
334. Pereira Gomes JC, Pedreira WL, Araújo EM et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest.* 2000; 118: 1739-1746
335. Pedro-Botet ML, Sabrià M, Sopena N et al. Legionnaires disease and HIV infection. *Chest.* 2003; 124: 543-547
336. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 158-165

337. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 182-187
338. Menéndez R, Perpiñá M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect*. 2003; 18: 103-111
339. Muder RR. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med*. 1998; 105: 319-330
340. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999; 20: 623-651
341. Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest*. 1990; 98: 1322-1326
342. van der Eerden MM, Vlasploder F, de Graaff CS et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24: 241-249
343. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*. 2001; 18: 196-208
344. Tomiyama N, Müller NL, Johkoh T et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174: 1745-1750
345. Pande A, Nasir S, Rueda AM et al. The incidence of necrotizing changes in adults with pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 10-16
346. Tkatch LS, Kusne S, Irish WD et al. Epidemiology of legionella pneumonia and factors associated with legionella-related mortality at a tertiary care center. *Clin Infect Dis*. 1998; 27: 1479-1486
347. Ewig S, Schäfer H. Lungenabszesse neu betrachtet. Eine klinisch handlungsanleitende Klassifikation. *Pneumologie*. 2001; 55: 195-201
348. Magalhães L, Valadares D, Oliveira JR et al. Lung abscesses: review of 60 cases. *Rev Port Pneumol*. 2009; 15: 165-178
349. Leroy O, Vandenbussche C, Coffinier C et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1922-1929
350. Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 321-324
351. Loeb M, McGeer A, McArthur M et al. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2058-2064
352. Quagliarello V, Ginter S, Han L et al. Modifiable risk factors for nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1-6
353. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008; 31: 1274-1284
354. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM et al. Risk factors for aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12: 344-354
355. Almirall J, Rofes L, Serra-Prat M et al. Oropharyngeal dysphagia is a risk factor for community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur Respir J*. 2013; 41: 923-928
356. Allewelt M, Schüler P, Bölskei PL et al. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10: 163-170
357. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J et al. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*. 2008; 36: 23-30

358. Honda O, Tsubamoto M, Inoue A et al. Pulmonary cavitary nodules on computed tomography: differentiation of malignancy and benignancy. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31: 943-949
359. Li BG, Ma DQ, Xian ZY et al. The value of multislice spiral CT features of cavitary walls in differentiating between peripheral lung cancer cavities and single pulmonary tuberculous thick-walled cavities. *Br J Radiol.* 2012; 85: 147-152
360. Görich J, Gamroth A, Beyer-Enke St et al. Computertomographische Differentialdiagnostik einschmelzender pulmonaler Raumforderungen. *Fortschr Röntgenstr.* 1987; 147: 479-485
361. Park Y, Kim TS, Yi CA et al. Pulmonary cavitary mass containing a mural nodule: differential diagnosis between intracavitary aspergilloma and cavitating lung cancer on contrast-enhanced computed tomography. *Clin Radiol.* 2007; 62: 227-232
362. He H, Stein MW, Zalta B et al. Pulmonary infarction: spectrum of findings on multidetector helical CT. *J Thorac Imaging.* 2006; 21: 1-7
363. Khan MA, Dar AM, Kawoosa NU et al. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: nine year retrospective observational study in a tertiary care hospital. *Int J Surg.* 2011; 9:267-271
364. Lynch DA, Simone PM, Fox MA et al. CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Comput Assist Tomogr.* 1995; 19: 353-360
365. Vourtsi A, Gouliamos A, Mouloupoulos L et al. CT appearance of solitary and multiple cystic and cavitary lung lesions. *Eur Radiol.* 2001; 11: 612-622
366. Gadkowski LB, Stout JE. Cavitary pulmonary disease. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 305-333
367. Yang PC, Luh KT, Lee YC et al. Lung abscesses: US examination and US-guided transthoracic aspiration. *Radiology.* 1991; 180: 171-175
368. Hammond JM, Potgieter PD, Hanslo D et al. The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community-acquired lung abscess. *Chest.* 1995; 108: 937-941
369. Mansharamani N, Balachandran D, Delaney D et al. Lung abscess in adults: clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. *Respir Med.* 2002; 96: 178-185
370. Wang JL, Chen KY, Fang CT et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 915-922
371. Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration.* 2010; 80: 98-105
372. Perlino CA. Metronidazole vs clindamycin treatment of anerobic pulmonary infection. Failure of metronidazole therapy. *Arch Intern Me.* 1981; 141: 1424-1427
373. Levison ME, Mangura CT, Lorber B et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 466-471
374. Gudiol F, Manresa F, Pallares R et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Arch Intern Med.* 1990; 150: 2525-2529
375. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P et al. Monotherapy using amoxicillin/clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess. Apropos of 57 cases. *Rev Pneumol Clin.* 1993; 49(3):137-141
376. Fernández-Sabé N, Carratalà J, Dorca J et al. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22: 185-187
377. Moreira Jda S, Camargo Jde J, Felicetti JC et al. Lung abscess: analysis of 252 consecutive cases diagnosed between 1968 and 2004. *J Bras Pneumol.* 2006; 32: 136-143



378. Herth F, Ernst A, Becker HD. Endoscopic drainage of lung abscesses: technique and outcome. *Chest*. 2005; 127: 1378-1381
379. Van Sonnenberg E, D'Agostino HB, Casola G et al. Lung abscess: CT-guided drainage. *Radiology*. 1991; 178: 347-351
380. Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 164: 581-588
381. Yunus M. CT guided transthoracic catheter drainage of intrapulmonary abscess. *J Pak Med Assoc*. 2009; 59: 703-709
382. Kelogrigoris M, Tsagouli P, Stathopoulos K et al. CT-guided percutaneous drainage of lung abscesses: review of 40 cases. *JBR-BTR*. 2011; 94: 191-195
383. Reimel BA, Krishnadasen B, Cuschieri J et al. Surgical management of acute necrotizing lung infections. *Can Respir J*. 2006; 13: 369-373
384. Schweigert M, Dubecz A, Beron M et al. Surgical therapy for necrotizing pneumonia and lung gangrene. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61: 636-641
385. Heffner JE, McDonald J, Barbieri C et al. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg*. 1995; 130: 433-438
386. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med*. 1980; 69: 507-512
387. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest*. 1978; 74: 170-173
388. Falguera M, Carratalà J, Bielsa S et al. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. *Eur Respir J*. 2011; 38: 1173-1179
389. Kroegel C, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2411-2418
390. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 1700-1708
391. Chalmers JD, Singanayagam A, Murray MP et al. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009; 64: 592-597
392. Maskell NA, Maskell NA, Davies CW et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005; 352: 865-874
393. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest*. 1995; 108: 299-301
394. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE et al. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 483-490
395. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N et al. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 37-42
396. Diacon AH, Theron J, Schuurmans MM et al. Intrapleural streptokinase for empyema and complicated parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 49-53
397. Thommi G, Shehan JC, Robison KL et al. A double blind randomized cross over trial comparing rate of decortication and efficacy of intrapleural instillation of alteplase vs placebo in patients with empyemas and complicated parapneumonic effusions. *Respir Med*. 2012; 106: 716-723
398. Rahman NM, Maskell NA, West A et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* . 2011; 365: 518-526

399. Janda S, Swiston J. Intrapleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2012; 142: 401-411
400. Gonzalez M, Ris H-B, Petrov D. Surgical management of pleural empyema. *Eur Respir Monogr*. 2013; 61: 141-152
401. Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A et al. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort. *The American journal of medicine*. 2013; 126: 995-1001
402. Wei C, Cheng Z, Zhang L et al. Microbiology and prognostic factors of hospital- and community-acquired aspiration pneumonia in respiratory intensive care unit. *Am J Infect Control*. 2013; 41(10):880-884
403. Miyashita N, Kawai Y, Akaike H et al. Clinical features and the role of atypical pathogens in nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP): differences between a teaching university hospital and a community hospital. *Intern Med* . 2012; 51(6):585-594
404. Giannella M, Pinilla B, Capdevila JA et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18: 786-794
405. Garcia-Vidal C, Carratalà J, Fernández-Sabé N et al. Aetiology of, and risk factors for, recurrent community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15: 1033-1038
406. Lauterbach E, Voss F, Gerigk R et al. Bacteriology of aspiration pneumonia in patients with acute coma. *Intern Emerg Med*. 2014; 9: 879-885
407. Marik PE. Pulmonary aspiration syndromes. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17: 148-154
408. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sevilla A et al. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 868-872
409. Tiep B, Carter R, Zachariah F et al. Oxygen for end-of-life lung cancer care: managing dyspnea and hypoxemia. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7: 479-490
410. Truog RD, Campbell ML, Curtis JR et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008; 36: 953-963
411. Kacmarek RM. Should noninvasive ventilation be used with the do-not-intubate patient? *Respir Care*. 2009; 54: 223-229
412. Azoulay E, Demoule A, Jaber S et al. Palliative noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2011; 37: 1250-1257
413. Michiels B, Govaerts F, Remmen R et al. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine*. 2011; 29: 9159-9170
414. Manzoli L, Ioannidis JP, Flacco ME et al. Effectiveness and harms of seasonal and pandemic influenza vaccines in children, adults and elderly: a critical review and re-analysis of 15 meta-analyses. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8: 851-862
415. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12: 36-44
416. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2: CD004876
417. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7: CD001269
418. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2: CD005187

419. Moberley S, Holden J, Tatham DP et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD000422
420. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ.* 2010; 340: c1004
421. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in patients with chronic pulmonary diseases: a matched case-control study. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8: 639-644
422. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged  $\geq 60$  years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014; 58: 909-917
423. Russell KL, Baker CI, Hansen C et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2015; 33: 1182-1187
424. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1114-1125
425. Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 6484-6489
426. Robert Koch Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: August 2015. *Epidemiologisches Bulletin.* 2015; 34: 327-362
427. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63:822-825
428. Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Tobacco smoke and risk of bacterial infection. *Rev Mal Respir.* 2004; 21: 539-547
429. Almirall J, Bolibar I, Balanzó X et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J.* 1999; 13: 349-355
430. Cecere LM, Williams EC, Sun H et al. Smoking cessation and the risk of hospitalization for pneumonia. *Respir Med.* 2012; 106: 1055-1062
431. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 1165-1177
432. Eom CS, Jeon CY, Lim JW et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011; 183: 310-319
433. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012; 5: 337-344
434. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2015; 10: e0128004
435. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH et al. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med.* 2010; 123: 47-53
436. Estborn L, Joelson S. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole: retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trials. *Drug Saf.* 2008; 31: 627-636

437. Dublin S, Walker RL, Jackson ML et al. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19: 792-802
438. Filion KB, Chateau D, Targownik LE et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut.* 2014; 63: 552-558
439. Pratt N, Roughead EE, Salter A et al. Choice of observational study design impacts on measurement of antipsychotic risks in the elderly: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12: 72
440. Dublin S, Walker RL, Jackson ML et al. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(10):1899-1907
441. Obiora E, Hubbard R, Sanders RD et al. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort. *Thorax.* 2013; 68: 163-170
442. Eurich DT, Lee C, Marrie TJ et al. Inhaled corticosteroids and risk of recurrent pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(8):1138-1144
443. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3: CD010115
444. DiSantostefano RL, Li H, Hinds D et al. Risk of pneumonia with inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ 2 agonist therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a cluster analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9: 457-468
445. Suissa S, Patenaude V, Lapi F et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68: 1029-1036
446. Mapel D, Schum M, Yood M et al. Pneumonia among COPD patients using inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators. *Prim Care Respir J.* 2010; 19: 109-117
447. Festic E, Bansal V, Gajic O et al. Prehospital use of inhaled corticosteroids and point prevalence of pneumonia at the time of hospital admission: secondary analysis of a multicenter cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2):154-162
448. Sin DD, Tashkin D, Zhang X et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2009; 374: 712-719
449. McKeever T, Harrison TW, Hubbard R et al. Inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in people with asthma: a case-control study. *Chest.* 2013; 144: 1788-1794
450. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 589-595
451. Liu CL, Shau WY, Chang CH et al. Pneumonia risk and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *J Epidemiol.* 2013; 23: 344-350
452. Dublin S, Walker RL, Jackson ML et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and pneumonia risk in community-dwelling older adults: results from a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2012; 21: 1173-1182
453. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM et al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; 18: 269-275
454. van de Garde EM, Souverein PC, Hak E et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes. *J Hypertens.* 2007; 25: 235-239
455. Shinohara Y, Origasa H. Post-stroke pneumonia prevention by angiotensin-converting enzyme inhibitors: results of a meta-analysis of five studies in Asians. *Adv Ther.* 2012; 29: 900-912

456. Ohkubo T, Chapman N, Neal B et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1041-1045
457. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS et al. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy.* 2007; 27: 325-332
458. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br J Gen Pract.* 2011; 61: e742-748
459. Dublin S, Jackson ML, Nelson JC et al. Statin use and risk of community acquired pneumonia in older people: population based case-control study. *BMJ.* 2009; 338: b2137
460. Fleming DM, Verlander NQ, Elliot AJ et al. An assessment of the effect of statin use on the incidence of acute respiratory infections in England during winters 1998-1999 to 2005-2006. *Epidemiol Infect.* 2010; 138: 1281-1288
461. Marrie TJ. Pneumonia in the long-term-care facility. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23: 159-164
462. Baine WB, Yu W, Summe JP. Epidemiologic trends in the hospitalization of elderly Medicare patients for pneumonia, 1991-1998. *Am J Public Health.* 2001; 91: 1121-1123
463. Jungheim M, Schwemmle C, Miller S et al. [Swallowing and dysphagia in the elderly]. *HNO.* 2014; 62: 644-651
464. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM et al. Meta-analysis of dysphagia and aspiration pneumonia in frail elders. *J Dent Res.* 2011; 90: 1398-1404
465. Leslie P, Drinnan MJ, Ford GA et al. Swallow respiratory patterns and aging: presbyphagia or dysphagia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60: 391-395
466. Kim SY, Kim TU, Hyun JK et al. Differences in videofluoroscopic swallowing study (VFSS) findings according to the vascular territory involved in stroke. *Dysphagia.* 2014; 29: 444-449
467. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 2001; 344: 665-671
468. Yoneyama T, Yoshida M, Ohru T et al. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50: 430-433
469. van der Maarel-Wierink CD, Vanobbergen JN, Bronkhorst EM et al. Oral health care and aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. *Gerodontology.* 2013; 30: 3-9
470. Sjögren P, Nilsson E, Forsell M et al. A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 2124-2130
471. Gomes GF, Pisani JC, Macedo ED et al. The nasogastric feeding tube as a risk factor for aspiration and aspiration pneumonia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6: 327-333
472. DiBartolo MC. Careful hand feeding: a reasonable alternative to PEG tube placement in individuals with dementia. *J Gerontol Nurs.* 2006; 32: 25-33
473. Cichero JA. Thickening agents used for dysphagia management: effect on bioavailability of water, medication and feelings of satiety. *Nutr J.* 2013; 12: 54
474. Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 31-37
475. Teismann IK, Steinsträter O, Warnecke T et al. Tactile thermal oral stimulation increases the cortical representation of swallowing. *BMC neuroscience.* 2009; 10: 71
476. Rofes L, Arreola V, López I et al. Effect of surface sensory and motor electrical stimulation on chronic poststroke oropharyngeal dysfunction. *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25(11):888-e701

477. Rhee WI, Won SJ, Ko SB. Diagnosis with manometry and treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation in dysphagia. *Ann Rehabil Med.* 2013; 37: 907-912
478. Marik PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest.* 2003; 124: 328-336
479. Huang J, Cao Y, Liao C et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care.* 2010; 14: R194
480. Kobayashi H, Nakagawa T, Sekizawa K et al. Levodopa and swallowing reflex. *Lancet.* 1996; 348:1320-1321
481. Nakagawa T, Wada H, Sekizawa K et al. Amantadine and pneumonia. *Lancet.* 1999; 353:1157
482. Sato E, Ohroi T, Matsui T et al. Folate deficiency and risk of pneumonia in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 1739-1740
483. Kulnik ST, Birring SS, Moxham J et al. Does respiratory muscle training improve cough flow in acute stroke? Pilot randomized controlled trial. *Stroke.* 2015; 46: 447-453
484. Torres A, Peetermans WE, Viegi G et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013; 68: 1057-1065
485. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA.* 2000; 283: 749-755
486. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol.* 2004; 14: 669-675
487. Loeb M, Carusone SC, Goeree R et al. Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 295: 2503-2510
488. Metersky ML, Waterer G, Nsa W et al. Predictors of in-hospital vs postdischarge mortality in pneumonia. *Chest.* 2012; 142: 476-481
489. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. *JAMA.* 2013; 309: 355-363
490. Thommen D, Weissenberger N, Schuetz P et al. Head-to-head comparison of length of stay, patients outcome and satisfaction in Switzerland before and after SwissDRG-Implementation in 2012: an observational study in two tertiary university centers. *Swiss Med Wkly.* 2014; 144: w13972
491. Zasowski E, Butterfield JM, McNutt LA et al. Relationship between time to clinical response and outcomes among Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) risk class III and IV hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received ceftriaxone and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58: 3804-3813
492. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA.* 1997; 278: 2080-2084
493. Bordon J, Aliberti S, Duvvuri P et al. Early administration of the first antimicrobials should be considered a marker of optimal care of patients with community-acquired pneumonia rather than a predictor of outcomes. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(5):e293-298
494. Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. *Clin Ther.* 2010; 32: 293-299
495. McCabe C, Kirchner C, Zhang H et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1525-1531
496. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2562-2572

497. Guo Q, Li HY, Li YM et al. Compliance with severe sepsis bundles and its effect on patient outcomes of severe community-acquired pneumonia in a limited resources country. *Arch Med Sci*. 2014; 10: 970-978
498. [https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu\\_Gesamt\\_PNEU\\_2013.pdf](https://www.sgg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_PNEU_2013.pdf)
499. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ*. 2013; 346: f2450
500. Guo Q, Li -yan HY, Zhou YP et al. Weight of the IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2011; 105: 1543-1549
501. Kontou P, Kuti JL, Nicolau DP. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society criteria to predict severe community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Emerg Med*. 2009; 27: 968-974
502. Macdonald C, Jayathissa S, Leadbetter M. Is post-pneumonia chest X-ray for lung malignancy useful? Results of an audit of current practice. *Intern Med J*. 2015; 45: 329-334
503. File TM, Low DE, Eckburg PB et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66 : iii19-32
504. Hernán MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2011; 53: 277-279
505. Burch J, Paulden M, Conti S et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009; 13: 1-265
506. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS one*. 2013; 8: 0e60348
507. Jefferson T, Jones M, Doshi P et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2: CD001265
508. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015; 385: 1729-1737
509. Muthuri SG, Myles PR, Venkatesan S et al. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *J Infect Dis*. 2013; 207: 553-563
510. Hsu J, Santesso N, Mustafa R et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 512-524
511. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. *Chest*. 2010; 138: 1356-1362
512. Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med*. 2010; 38: 1991-1995
513. Tilahun B, Faust AC, McCorstin P et al. A Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Crit Care*. 2015; 24: 8-12
514. Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies. *Crit Care Med*. 2014; 42: 433-444

515. Serpa NA, Cardoso SO, Manetta JA et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 308: 1651-1659
516. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 498-509