

ÜBERSICHT

Therapiekonzepte bei schweren Pneumonien –  
ambulant erworben und nosokomial „early onset“

Gert Höffken<sup>1</sup>, Michael Halank<sup>1</sup>, Adrian Gillissen<sup>2</sup>

ZUSAMMENFASSUNG

□ *Hintergrund:* Pneumonien bei hospitalisierten Patienten gelten nach wie vor als die häufigste infektionsbedingte Todesursache im Krankenhaus. Die Morbidität und Letalität der Pneumonie steigen mit dem Lebensalter der Patienten, dem Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen, klinischer Zeichen und Symptome sowie laborchemischer und röntgenologischer Befunde, die eine Behandlung auf der Intensivstation erfordern.

□ *Risikostratifizierung:* Aufgrund der Unterschiede in der Patientencharakteristik, dem Erregerspektrum und der Prognose wird die ambulant erworbene Pneumonie von der in der Klinik erworbenen (nosokomialen) Pneumonie abgegrenzt. Bei älteren Patienten mit Grunderkrankungen und schweren Verläufen einer ambulant erworbenen Pneumonie steigt der Anteil an gramnegativen Enterobakterien sowie Staphylokokken und Anaerobiern, da verstärkt Risikofaktoren für eine Mikroaspiration vorliegen. Damit überschneiden sich die Erregerspektren dieser Patienten mit dem Erregerspektrum bei frühen nosokomialen Pneumonien („early onset“), die mindestens 48 h nach Klinikaufnahme und vor Tag 5 auftreten.

□ *Therapiemanagement:* Entscheidend für einen Therapieerfolg sind eine exakte Risikoeinschätzung und das Zeitintervall bis Therapiebeginn. Nach Diagnosestellung einer Pneumonie – unabhängig davon, ob ambulant erworben oder nosokomial – sollte daher unverzüglich eine empirische Initialtherapie eingeleitet werden, deren Spektrum die zu erwartenden Erreger beinhaltet. Wie in verschiedenen Studien belegt wurde, kommt einer initialen adäquaten Antibiotikatherapie die entscheidende Bedeutung für einen Therapieerfolg zu. Die Wahl des Antibiotikaregimes richtet sich sowohl nach dem wahrscheinlichen Erregerspektrum in Abhängigkeit von patientenspezifischen Risikofaktoren als auch nach der aktuellen Resistenzsituation. Da insbesondere ältere und ko-/multimorbide Patienten häufig eine Vielzahl an Medikamenten einnehmen, sind potentielle Risiken von Interaktionen und Kontraindikationen bei der Antibiotikaauswahl in die differentialtherapeutischen Überlegungen mit aufzunehmen.

**Schlüsselwörter:** Schwere ambulant erworbene Pneumonie · Hospitalisierte Patienten · Höheres Lebensalter · Grunderkrankungen · Therapieoptionen

*Med Klin* 2004;99:362–71.

DOI 10.1007/s00063-004-1055-0

Untere Atemwegsinfektionen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen und stehen bei den Infektionserkrankungen an erster Stelle [3, 5]. Hierbei kommt der Pneumonie ein besonderer Stellenwert zu, da diese – trotz der Verfügbarkeit moderner Antibiotika und Impfstoffe – nach wie vor eine hohe Letalität aufweist und zu den häufigsten infektionsbedingten Todesursachen weltweit zählt [3, 86].

Aufgrund einer fehlenden Meldepflicht sind die Angaben zur Häufigkeit der Pneumonie wenig verlässlich; diese kann daher nur geschätzt werden. In den westlichen Industrieländern wird die Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie mit 3–12 auf 1 000 Personen pro Jahr angenommen [3, 52, 74, 75, 86]. In Deutschland wurden 1998 nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 240 000 Patienten mit der Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie stationär behandelt; ähnlich hoch liegt die Inzidenz der im Krankenhaus erworbenen nosokomialen Pneumonie mit schätzungsweise 200 000 Fällen pro Jahr [8].

Die Zahl der ambulant erworbenen Pneumonien pro Jahr, die einer stationären Behandlung bedürfen, zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit: Sie beträgt in der Altersstufe der > 75-Jährigen 11,6 Fälle, gegenüber 0,54 Fällen auf 1 000 in der Altersgruppe der 35- bis 44-Jährigen [52, 75]. Da demographische Schätzungen in den westlichen Ländern von einer zunehmenden Überalterung der Bevölkerung ausgehen, ist mit einer zahlenmäßigen Zunahme von Pneumonien bei Älteren zu rechnen [52].

Während die Letalität bei leichteren Verlaufsformen der Pneumonie, die ambulant behandelt werden können, bei < 1–5% liegt, beträgt die durchschnittliche Rate bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie 12–14% insgesamt [3, 5, 37]. Für bestimmte Patienten mit besonderen Risikofaktoren, z.B. Patienten aus Pflegeheimen oder Patienten

<sup>1</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden,

<sup>2</sup> Robert-Koch-Klinik, Leipzig.

mit Bakteriämien, liegt die Letalität deutlich höher und kann bei schwer kranken Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden müssen, bis zu 40% betragen [3, 6, 29, 37, 69, 98, 103, 104, 109, 118]. Bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie kann die Letalität in Abhängigkeit von Risikofaktoren und Erregern sogar deutlich > 40% liegen, wengleich die Rate der direkt auf die Infektion bezogenen Letalität nur zwischen 5% und 40% angenommen wird [28].

Aufgrund von epidemiologischen Veränderungen sind im Management der Pneumoniebehandlung ständige Anpassungen und Überarbeitungen nötig, da sowohl der zunehmende Anteil an alten Patienten und die steigende Komorbidität als auch die veränderte Resistenzsituation der relevanten Erreger bei der Therapie berücksichtigt werden müssen [75, 86, 98, 100, 103].

#### Definition der Pneumonie

Die Pneumonie ist definiert als akute Infektion des pulmonalen Lungparenchyms mit akuten (neuen oder progressiven) Infiltraten im Röntgen-Thorax und weiteren Symptomen einer akuten Infektion (Fieber, Leukozytose, Husten, eitriger Auswurf) oder einem pneumonietypischen Auskultationsbefund wie veränderten Atemgeräuschen oder lokalisierten Rasselgeräuschen [5]. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird das Vorhandensein eines neuen oder progressiven Infiltrats im Röntgenbild als obligat für die Diagnosestellung angesehen, klinische Befunde (Auskultationsbefund, Fieber, Husten und Auswurf, Dyspnoe, Thoraxschmerz und Entzündungszeichen im Serum) werden als Hilfskriterien in Anspruch genommen [3, 115].

Alle Pneumonien, bei denen der auslösende bakterielle Erreger außerhalb des Krankenhauses bzw. innerhalb der ersten 2 Tage nach Krankenhausaufnahme erworben wurde, werden als ambulant erworbene Pneumonien bezeichnet, unabhängig davon, ob der Patient ambulant behandelt wird oder eine Hospitalisierung erforderlich ist. Pneumonien, die nach einer Hospitalisierung von mindestens 48 h auftreten (unabhängig davon, ob auf Normal- oder In-

**ABSTRACT**

**Treatment of Severe Pneumonia – Community-Acquired and “Early Onset” Nosocomial**

□ *Background:* Pneumonia in hospitalized patients – community-acquired (CAP) or nosocomial (NAP) – remains an important cause of morbidity and mortality. Because of the substantial mortality, particularly among the elderly or in patients with specific underlying diseases, it is essential that initial antimicrobial therapy covers the most likely causative organism(s).

□ *Risk Stratification:* Elderly patients are prone to be colonized with enteric gramnegative rods, especially patients with immunosuppression, prolonged hospital stay, and concomitant medical illnesses. An increasing incidence of gramnegative rod pneumonia and polymicrobial pneumonia including anaerobic bacteria due to aspiration is observed in community-, nursing home- and hospital-acquired lower respiratory tract infections. The spectrum of causative pathogens in elderly CAP patients with underlying diseases is similar to the spectrum in patients with hospital-acquired nosocomial pneumonia “early onset” (before day 5 of hospitalization).

□ *Therapeutic Management:* Several retrospective studies have shown the importance of the early, adequate initial empirical antibiotic treatment for a favorable clinical outcome and initial adequate and/or effective antimicrobial therapy initiated before definitive etiologic diagnosis is associated with an improved outcome. In addition to the expected pathogens and patient-specific risk factors, the local resistance pattern has to be considered. Especially in elderly patients with underlying diseases, concomitant medication is often mandatory; therefore, initial antimicrobial treatment should also have to take the risk of potential interactions and contraindications into account.

**Key Words:** Community-acquired pneumonia · Hospitalized patients · Elderly patients · Underlying diseases · Treatment regimen

*Med Klin 2004;99:362–71.*  
DOI 10.1007/s00063-004-1055-0

tensivstation), werden als nosokomiale Pneumonie bezeichnet, wobei zwischen einer nosokomialen Pneumonie „early onset“ (Tag 3–5) und „late onset“ (ab Tag 6 des Klinikaufenthalts) unterschieden werden sollte [2].

Ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonien unterscheiden sich hinsichtlich ihres Erregerspektrums [105]. Dies trifft vor allem für leichte bis mittelschwere Pneumonien bei Kindern und Erwachsenen ohne spezielle Risikofaktoren zu. Schwerere Verlaufsformen ambulant erworbener Pneumonien bei älteren Patienten mit Grunderkrankungen oder alten Patienten in Pflegeheimen werden dagegen häufig durch bakterielle Keime verursacht, die auch bei hospitalisierten Patienten mit früher nosokomialer („early onset“) Pneumonie als Haupterreger genannt werden [23, 32, 58, 76].

#### Risikofaktoren für schwere Verlaufsformen ambulant erworbener Pneumonien

In verschiedenen Studien wurden Risikofaktoren identifiziert, die die Morbidität und Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie signifikant erhöhen (Tabelle 1) [17, 42, 65]. Hierzu gehören höheres Lebensalter der Patienten, das Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen, des Weiteren klinische Zeichen und Symptome sowie laborchemische und röntgenologische Befunde [5, 32, 52, 81].

#### Patientenalter/ältere Patienten

Es ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit, an einer Pneumonie zu versterben, bei älteren Patienten > 65

## ÜBERSICHT

Tabelle 1. Risikofaktoren für erhöhte Morbidität und Letalität bei ambulant erworbenen Pneumonien (nach [3]).

- Alter > 65 Jahre
- Komorbidität
- Grunderkrankungen
- Alkoholismus
- Mangelernährung
- Hospitalisierung innerhalb des vergangenen Jahres
- Spezielle klinische Zeichen (s. Text)
- Spezielle Laborwertveränderungen und radiologische Befunde (s. Text)
- Erreger (Enterobakterien und *Staphylococcus aureus*)

Jahre drei- bis fünffach höher liegt als bei jungen Erwachsenen [32]. Abbildung 1 zeigt den linearen Anstieg der Letalität mit zunehmendem Alter [52]. Mehr als 50% aller Pneumonien treten bei Patienten > 65 Jahre auf, die 90% aller Todesfälle durch untere Atemwegsinfektionen ausmachen [14, 32, 65].

Gründe für den Anstieg der Inzidenz, Morbidität und Letalität bei ambulant erworbenen Pneumonien im höheren Lebensalter sind die altersbedingt nachlassenden körpereigenen lokalen (u.a. mukoziliäre Clearance) und systemischen Abwehrkräfte und Begleiterkrankungen. Weitere Faktoren sind kognitive Beeinträchtigungen mit Aspirationsneigung, Mangelernährung oder Hypalbuminämie, die die beeinträchtigte Immunabwehr widerspiegeln [48, 55, 99]. Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit gramnegativen Enterobakterien, penicillin- oder makrolidresistenten Pneumokokken oder Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und Anaerobiern, während typische Erreger wie Mykoplasmen oder Legionellen seltener nachgewiesen werden (Abbildung 2) [3, 10, 117]. Als Grund für die erhöhte Infektionsrate mit gramnegativen Enterobakterien wird eine Kolonisation der Patienten mit diesen Erregern vermutet [32]. Aufgrund stiller Aspiration muss vermehrt mit *S. aureus* und Anaerobiern gerechnet werden [53, 64, 99, 111]. Es ist zu berücksichtigen, dass die Assoziation höheres Alter mit vermehrtem Nachweis von gramnegativen Enterobakterien nicht von allen Autoren berichtet wurde.

Höheres Alter ist häufig mit Komorbiditäten assoziiert, wobei diese meist einen höheren prädiktiven Wert für gramnegative Enterobakterien aufweisen als das Alter > 60 Jahre per se [103].

### Grunderkrankungen

Die häufigsten Grunderkrankungen, bei denen vermehrt Pneumonien, insbesondere mit einem schweren Verlauf, auftreten, sind in Tabelle 2 aufgeführt [35–37, 52, 63, 67, 77, 103, 107].

### Klinische Symptome, Laborbefunde, radiologische Befunde

Marker für schwer verlaufende Pneumonien sind klinische Symptome wie

Dyspnoe, Schüttelfrost und Verwirrtheit, bestimmte Untersuchungsbefunde wie arterielle Hypotonie, Hypothermie bzw. Hyperthermie [5, 30, 35, 36, 89], radiomorphologische Befunde (rasche Befundprogredienz, multilobulärer Befall), Laborkonstellationen wie Hyponatriämie und Hyperglykämie, pathologische Leberfunktionstests sowie der Nachweis von Pleuraergüssen [5, 35, 36, 47].

### Erregerspektrum

Ambulant erworbene Pneumonien durch Pneumokokken, gramnegative Enterobakterien, Legionellen, Klebsiellen und *Staphylococcus aureus* sind im Vergleich zu anderen Erregern mit einer höheren Morbidität und Letalität verbunden [3, 5, 52].

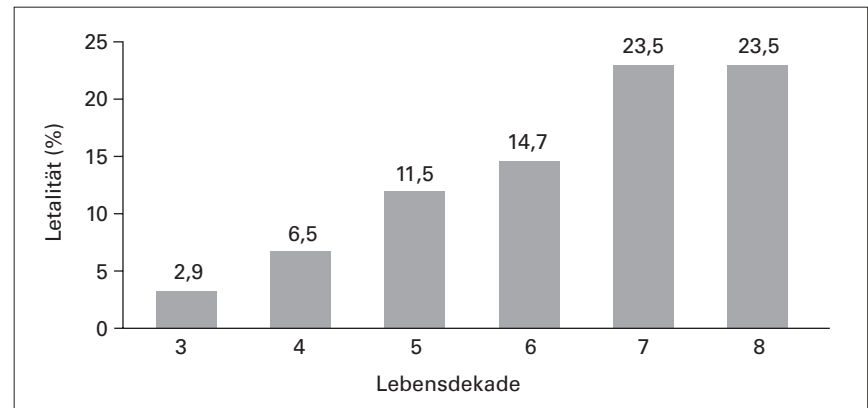


Abbildung 1. Letalität von ambulant erworbenen Pneumonien bei 236 Patienten in Abhängigkeit vom Alter (nach [52]).

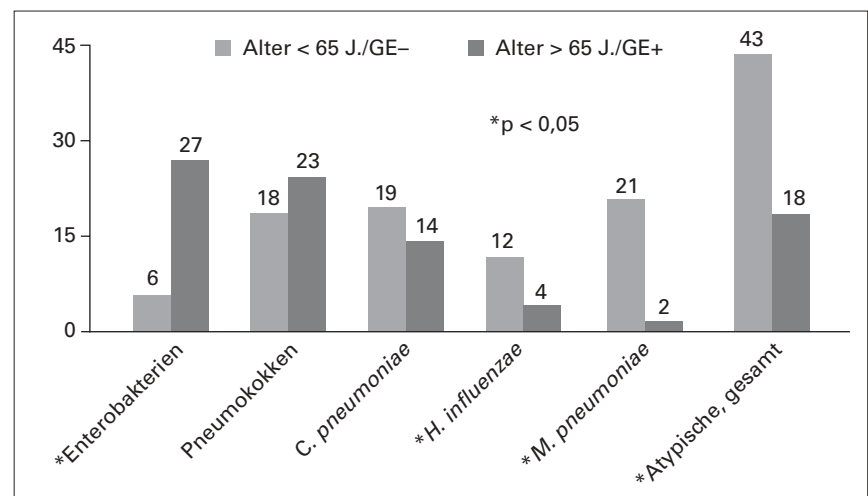


Abbildung 2. Assoziation von Alter/Grunderkrankungen (GE) und Ätiologie bei ambulant erworbener Pneumonie (nach [52]).

Tabelle 2. Erregerspektrum bei ambulant erworbener Pneumonie in Abhängigkeit von mindestens zwei Grunderkrankungen (n = 67; nach [52]).

Erreger	Inzidenz (%)
<i>S. pneumoniae</i>	17,9
<i>C. pneumoniae</i>	13,4
Gramnegative Keime (Enterobakterien)	13,4
Respiratorische Viren	13,4
<i>H. influenzae</i>	5,9
Andere Streptokokken	5,9
<i>S. aureus</i>	2,9
<i>M. pneumoniae</i>	1,5
<hr/>	
Patienten mit Erregerdiagnosen	68,7
Patienten ohne Erregerdiagnosen	31,3
<hr/>	
Anzahl der Erreger größer als die Anzahl der Patienten wegen Mischinfektionen	

### Prognose, Risikostratifizierung bei ambulant erworbener Pneumonie

In den aktuellen Empfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) werden Patienten mit der Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie je nach Schweregrad, der anhand eines Punktescores ermittelt wird, in fünf Risikogruppen (I–V) unterteilt. Dieses als PSI („Pneumonia Severity Index“) oder Fine-Score bezeichnete Stratifizierungssystem wurde nach Auswertung klinischer Studien über einen Zeitraum von 10 Jahren entwickelt [35]. Nach der Risikoklassifizierung von Fine haben Patienten mit einem Punktwert  $\leq 90$  ein niedriges Risiko, Patienten mit einem Punktwert zwischen 91 und 130 ein moderates und Patienten mit einem Wert  $> 130$  ein hohes Risiko, an einer Pneumonie zu versterben [5, 115].

Ob der PSI-Score als Entscheidungskriterium bei logistischen Fragen hinsichtlich stationärer Aufnahme oder Übernahme auf eine Intensivstation verwendet werden kann, ist derzeit unklar. Zu berücksichtigen ist, dass der PSI-Score überwiegend auf die Identifizierung von Niedrigrisikopatienten ausgerichtet ist und sich zur Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten weniger eignet [50].

Wichtig für die Einschätzung der Schwere einer Pneumonie ist die Erfahrung des behandelnden Arztes, der allerdings eher zu einer Unterschätzung des klinischen Krankheitsbildes neigt [85].

Die British Thoracic Society (BTS) orientiert sich bei der Einschätzung einer Pneumonie als „schwer“ (Intensivpflichtigkeit, erhöhtes Letalitätsrisiko) an vier Parametern, die als CURB-Schweregrad-Score bekannt sind (Verwirrtheit des Patienten, Harnstoff  $> 7$  mmol/l, Atemfrequenz  $\geq 30$ /min, systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\leq 60$  mmHg) [10]. Liegt mehr als ein Risikofaktor vor, ist eine intensivmedizinische Behandlung angezeigt. Bei Vorliegen von nur einem Risikoparameter können präexistente Faktoren (Alter, Begleiterkrankungen) sowie zusätzliche Parameter (Gasaustausch, Radiomorphologie) die Entscheidung erleichtern, in welchem klinischen Setting ein Patient zu versorgen ist (Normalstation, Intermediär- oder Intensivstation). Die Sensitivität und Spezifität dieses Vorgehens liegen unter zusätzlicher Berücksichtigung des Alters (sog. CURB-65-Score) in einem Bereich von 70–85% bzw. 90% [71].

Die American Thoracic Society (ATS) bezieht bei der Entscheidung für eine intensivmedizinische Behandlung das Vorliegen von mindestens zwei von drei Nebenkriterien (systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg, multilobäre Infiltrate,  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ ) oder mindestens einem von zwei Hauptkriterien (Notwendigkeit einer künstlichen Beatmung, Vorliegen eines septischen Schocks trotz Volumengabe) mit ein, da mit diesen Kriterien in einer retrospektiven Untersuchung eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 94% errechnet werden konnten [3, 26].

### Erregerspektrum bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien (CAP) in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren

Während bei Jugendlichen und Erwachsenen ohne besondere Risikofaktoren, die ambulant therapiert werden können, überwiegend mit Pneumokokken und atypischen Erregern gerechnet werden muss, steigt der Anteil gramnegativer Erreger sowie *S. aureus* bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, die in der Klinik behandelt werden müssen, an [3, 5, 75, 96, 100, 103]. Von klinischer Bedeutung ist, dass atypische Erreger allein oder als Mischinfektion mit bakteriellen Erregern bei  $< 10$ –40% der Patienten vorkommen können [37, 62, 70, 75, 84]. Sofern Risikofaktoren für eine Aspiration vorliegen, sollte verstärkt mit Anaerobiern gerechnet werden, die dann ebenfalls im Spektrum des initialen Antibiotikaregimes enthalten sein sollten [3].

### Risikofaktoren für bestimmte Erreger

#### Penicillin- und makrolidresistente Pneumokokken

Während in Deutschland die Inzidenz an penicillinresistenten Pneumokokkenstämmen im Vergleich zu anderen europäischen Ländern niedriger ist, wird in den letzten Jahren ein gravierender Anstieg an makrolidresistenten Pneumokokkenstämmen beobachtet, mit Resistenzraten von 15–20% [25, 97, 115].

Risikofaktoren für Pneumonien durch penicillin- und makrolidresistente Pneumokokken sind vor allem das Patientenalter ( $> 65$  Jahre), die Behandlung mit einem  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum innerhalb der vorangegangenen 3 Monate, multiple Komorbidität, Krankheiten, die das Immunsystem schwächen (einschließlich der Therapie mit Kortikoiden), und Alkoholismus [3, 5, 104]. Bei Patienten, die auf der Intensivstation therapiert werden müssen, bleibt *S. pneumoniae* der häufigste Erreger mit einem Anteil von ca. 30% [3, 33, 69, 103].

#### Enterobakterien

Die Inzidenz gramnegativer Enterobakterien liegt bei hospitalisierten, nicht intensivpflichtigen CAP-Patienten z.T.  $> 10\%$  [3, 5]. Risikofaktoren sind in

## ÜBERSICHT

Tabelle 3 aufgeführt [3, 5, 16, 33, 69, 104].

**Anaerobier**

Die klinische Relevanz von Anaerobiern in respiratorischen Sekreten bei Pneumonien wird z.T. kontrovers diskutiert, von einigen Autoren wird ihre Relevanz sogar negiert [55]. Eine Aspiration von mikroaerophilen und anaeroben Erregern aus der Mundflora wird bei 5–10% der hospitalisierten CAP-

Tabelle 3. Einflussfaktoren auf spezifische Erreger bei ambulant erworbener Pneumonie (nach [3]).

**Penicillinresistente/makrolidresistente *S. pneumoniae***

- Alter > 65 Jahre
- $\beta$ -Lactam-Antibiotika in letzten 3 Monaten
- Immunsuppression (einschließlich Steroidtherapie)
- Alkoholisismus
- Kontakt mit Kind in einer Kinder-tagesstätte

**Gramnegative Enterobakterien**

- Bewohner eines Altenheims
- Kardiopulmonale Grunderkrankungen
- Andere Begleiterkrankungen
- Vorhergehende Antibiotikatherapie

***S. aureus***

- Strukturelle Lungenerkrankung
- $\beta$ -Lactam-Antibiotika in letzten 3 Monaten
- Chronische Nierenerkrankung
- Neurologische Erkrankung
- Bewohner eines Altenheims

**Anaerobier**

- Störung des Schluckakts
- Regurgitation
- Chirurgische Eingriffe im Oropharynx
- Bewusstseinsstörung

***Legionella* spp.**

- Steroidtherapie
- Immunsuppression
- (Auslandsaufenthalt)

***Pseudomonas aeruginosa***

- Strukturelle Lungenerkrankungen
- Breitspektrantibiotika-Vortherapie
- Steroidmedikation

Patienten vermutet [3, 104]. Die Aspirationspneumonie ist die vermutete Ursache nahezu aller pulmonalen Infektionen durch Anaerobier. Die Diagnose ist immer dann differentialdiagnostisch zu überlegen, wenn bestimmte Faktoren vorliegen, die eine Aspiration begünstigen (Tabelle 4) [5].

**Empfehlungen zur Therapie**

Nach Diagnosestellung einer Pneumonie – unabhängig davon, ob ambulant erworben oder nosokomial – sollte die Therapie mit Antibiotika unverzüglich als empirische Initialtherapie unter Berücksichtigung der zu erwartenden Erreger eingeleitet werden, da ein Erregernachweis nur bei 40–50% der Patienten gelingt [3].

In einer umfassenden Medicare-Studie wurde gezeigt, dass die 30-Tage-Letalität bei älteren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie deutlich ansteigt, wenn die erste Antibiotikagabe > 8 h nach Klinikaufnahme eingeleitet wurde [3, 82]. Bei schweren, im ambulanten Bereich erworbenen Pneumonien ließ sich in einer Multivarianzanalyse zeigen, dass eine inadäquate initiale Antibiotikatherapie ein ungünstiger prädiktiver Faktor ist [41]. Dies gilt in gleicher Weise für die nosokomial erworbenen Pneumonien [66, 73].

Es ist davon auszugehen, dass die potentiell schädigende inflammatorische Immunantwort auf den ursächlichen Erreger am effizientesten eingeschränkt werden kann, wenn die Bakterienzahl möglichst frühzeitig reduziert wird, wohingegen zu einem späteren Zeitpunkt sich die inflammatorische Kaskade relativ unabhängig vom ursächlichen Erreger und von der dann begonnenen Antibiotikatherapie ausbreitet [103].

Der adäquaten empirischen Initialtherapie kommt somit die entscheidende Bedeutung für den späteren Therapieerfolg zu [3, 5, 112]. Eine klinisch entscheidende Bedeutung wird einer inadäquaten antibiotischen Initialtherapie als ungünstiger Prädiktor für den weiteren Therapieverlauf zugeordnet [66].

Bei der Wahl des Antibiotikaregimes ist die lokale Resistenzepidemiologie, bedingt durch eine Vielzahl an Resistenzmechanismen, insbesondere bei *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* und gramnegativen Enterobakterien, zu beachten [3, 8, 22, 25, 27, 68, 91, 97, 115].

Tabelle 4. Faktoren, die Mikroaspirationen begünstigen (Anaerobier, Enterobakterien, Mischinfektionen; nach [3, 5]).

- Hohes Alter
- Schlechter Allgemeinzustand
- Schluckstörungen (HNO-Patienten, neurologische Patienten)
- Vigilanzstörungen
- Obstruktion der Luftwege (Tumor, Fremdkörper)
- Alkoholisismus
- Schlechter Zahnstatus

**Schwere ambulant erworbene Pneumonie**

In den letzten Jahren ist von Fachgesellschaften eine Vielzahl an Leitlinien bzw. Empfehlungen zur initialen empirischen Therapie mit Antibiotika bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie publiziert worden. Nur wenige Untersuchungen haben sich mit dem Einfluss von Leitlinien auf den Outcome der Patienten oder anderen Endpunkten wie pharmakoökonomischen Aspekten beschäftigt [21, 45, 78]. Retrospektive Auswertungen und Vergleiche verschiedener Therapiekonzepte zeigen, dass eine initial breit angelegte Therapie, z.B.  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum plus Makrolid, unter Berücksichtigung typischer und atypischer Erreger zu günstigeren Ergebnissen in Bezug auf Letalität führt als Therapiekonzepte mit einem initial engeren Spektrum [11, 20, 45, 54, 79, 114]. Auch führte die Implementierung eines sog. „critical pathway“, der strikte Vorgehensweisen für die Aufnahmeindikationen, Antibiotika-Initialtherapie und Verlaufsuntersuchungen vorsah, in der CAPITAL-Studie zu einer Reduktion des Verbrauchs von Krankenhausressourcen ohne Beeinträchtigung der Prognose der Patienten [78]. Prospektive Studien fehlen, so dass Empfehlungen zur empirischen Kombinationstherapie nicht evidenzbasiert sind.

**Hospitalisierte Patienten mit mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie mit Risikofaktoren – ohne Risiko für eine *Pseudomonas*-Infektion**

Patienten werden unterschieden in zwei Hauptgruppen: mit oder ohne Risiko für eine *Pseudomonas*-Infektion.

Das Vorgehen bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine *Pseudomonas*-Pneumonie wird im Kapitel der schwer verlaufenden Pneumonie besprochen.

In den aktuellen Empfehlungen der ATS, der IDSA und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. wird bei Fehlen von Risikofaktoren für eine *Pseudomonas*-Infektion die Kombination eines geeigneten  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums (zur Erfassung typischer Erreger) mit einem Makrolidantibiotikum (Azithromycin, Clarithromycin oder Erythromycin i.v. oder oral, je nach Zustand des Patienten) zur Erfassung atypischer Erreger als empirische Initialtherapie empfohlen [3, 5, 112].

In diesen Empfehlungen wird darauf hingewiesen, dass  $\beta$ -Lactam-Antibiotika unterschiedliche Aktivitäten gegenüber den bei diesen Patienten zu erwartenden typischen Erregern aufweisen. Nicht jede Substanz innerhalb der Gruppe der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika ist somit als „geeignet“ für die Initialtherapie einer ambulant erworbenen Pneumonie bei stationären Patienten mit Risikofaktoren einzustufen [3, 5]. Cephalosporine der Gruppe 2 wie Cefuroxim sind weniger aktiv als Cefotaxim und Ceftriaxon (Cephalosporine der Gruppe 3) gegenüber penicillin- und makrolidresistenten Pneumokokken; über Therapieversager unter Cefuroxim wurde berichtet [3, 5]. Parenterale Cephalosporine, die nach den aktuellen Empfehlungen der IDSA nicht bei Pneumokokkeninfektionen zum Einsatz kommen sollen, sind Cephalospori-

ne der Gruppe 1 wie Cefazolin und die Cephalosporine der Gruppe 3, Ceftizoxim und Ceftazidim [5]. Da bei älteren (Alter > 65 Jahre) und/oder multimorbiden Patienten mit schweren Pneumonien vermehrt Infektionen durch gramnegative Enterobakterien auftreten können, werden die Cephalosporine der Gruppe 3, Cefotaxim oder Ceftriaxon i.v., als Kombinationspartner für die Initialtherapie empfohlen. Cefotaxim und Ceftriaxon verfügen über eine gute Aktivität gegenüber gramnegativen Enterobakterien (mit Ausnahme von *Enterobacter* spp.) und eine im Allgemeinen gute  $\beta$ -Lactamase-Stabilität, können jedoch durch ESBLs („extended-spectrum  $\beta$ -lactamases“) inaktiviert werden [8, 31, 112]. Ein Resistenzanstieg gegen Drittgenerationscephalosporine wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim durch ESBLs wird weltweit und auch in Deutschland bei Enterobakterien beobachtet [9, 12, 80, 95]. Bei einer Antibiotikainaktivierung durch ESBLs muss mit Therapieversagern gerechnet werden. Unter den in Deutschland zugelassenen Cephalosporin-Antibiotika weist nur Cefepim, das in der internationalen Literatur als Cephalosporin der vierten Generation klassifiziert wird, eine deutlich höhere Stabilität gegenüber ESBLs auf als Cephalosporine der Gruppe 3 (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) [1, 12, 80, 95]. Alle Carbapenem-Antibiotika sind ebenfalls weitgehend stabil gegenüber einer Hydrolyse durch ESBLs und somit auch bei ESBL-

bildenden Enterobakterien wirksam [80, 95].

Weitere potentielle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika zur Therapie schwerer ambulant erworbener Pneumonien sind Breit-spektrumpenicilline (Aminopenicilline: Ampicillin, Amoxicillin oder Acylureidopenicilline: z.B. Piperacillin) in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor (Sulbactam, Clavulansäure, Tazobactam). In einer retrospektiven Studie von Gleason et al., in der die 30-Tage-Letalitätsrate bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien verglichen wird, wiesen Patienten, die eine Kombinationstherapie aus einem Breitspektrumpenicillin plus Inhibitor in Kombination mit einem Makrolid erhalten hatten, eine signifikant höhere Letalität auf [43]. Eine eindeutige Erklärung für die beobachteten Letalitätsunterschiede wurde von den Autoren nicht gegeben; möglicherweise beruhen sie auf Unterdosierungen der  $\beta$ -Lactam-Antibiotika oder unterschiedlichen Untersuchungskollektiven mit verschiedenen Schweregraden der Pneumonie.

Resistenzdaten, die im Rahmen des deutschen Überwachungssystem GENARS in verschiedenen deutschen Kliniken erhoben wurden, zeigen einen deutlichen Anstieg resistenter *Escherichia-coli*- und *Klebsiella-pneumoniae*-Stämme gegenüber den Aminopenicillin/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitor-Kombinationen Amoxicillin-Clavulansäure und Ampicillin-Sulbactam mit Resistenzraten von 26% bzw. 15%

Tabelle 5. Kalkulierte Antibiotikatherapie der ambulant erworbenen Pneumonie bei hospitalisierten Patienten.

Patientenkollektiv	Bakterielle Erreger	Initialtherapie
Patienten > 65 Jahre ohne Begleiterkrankungen Leichte bis mittelschwere Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Enterobacteriaceae <i>Staphylococcus aureus</i>	Cephalosporin Gruppe 2 Cephalosporin Gruppe 3a Aminopenicillin/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitor Ertapenem Levofloxacin Moxifloxacin
Patienten > 65 Jahre mit Begleiterkrankungen Schwere Pneumonie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacteriaceae <i>Legionella</i> spp. Anaerobier	Cefotaxim, Ceftriaxon Ertapenem Piperacillin/Tazobactam jeweils + Makrolid oder Levofloxacin Moxifloxacin

## ÜBERSICHT

für beide Kombinationen [57]. Diese Daten sind für die Beurteilung von Antibiotika bei nosokomial erworbenen Pneumonien von Bedeutung. Aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik insbesondere bei gramnegativen Erregern ist die Weiterentwicklung geeigneter Antibiotika von besonderer Bedeutung.

Eine neue Therapieoption unter den  $\beta$ -Lactam-Antibiotika stellt Ertapenem dar, ein einmal zu applizierendes Carba-penem-Antibiotikum. Es verfügt über eine gute Aktivität gegen grampositive Erreger wie Staphylokokken und Pneumokokken, einschließlich penicillin- und makrolidresistenter Stämme [60, 92]. Die Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger ist sehr gut, wobei Ertapenem im Gegensatz zu Cefotaxim und Ceftriaxon auch ESBL-bildende Stämme gramnegativer Enterobakterien (z.B. bei *Klebsiella* spp., *E. coli*) erfasst [15, 60, 72, 83, 90, 108]. Darüber hinaus verfügt die Substanz über eine gute Wirksamkeit gegen Anaerobier, was vor allem bei Patienten, bei denen mit einer Aspiration gerechnet werden muss, von Bedeutung ist [44]. Die Wirksamkeit von Ertapenem bei schweren ambulant erworbenen Pneumonien wurde auch bei älteren Patienten mit Grunderkrankungen ohne und mit sekundären Bakteriämien erfolgreich klinisch geprüft [38, 59, 88, 119]. Indikationsgebiete zur Initialtherapie für Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin-Tazobactam und Ertapenem jeweils in Kombination mit einem Makrolidantibiotikum sind daher aufgrund des zu erwartenden Erregerspektrums Pneumonien bei älteren Patienten mit Risikofaktoren bzw. schwereren Verläufen (Tabelle 5).

Sofern die Therapie auf der Allgemeinstation erfolgt, kann nach den aktuellen amerikanischen Empfehlungen der IDSA und ATS auch eine Monotherapie mit einem Fluorochinolon mit guter Pneumokokkenwirksamkeit eingesetzt werden. Hierzu gehören Levofloxacin und Moxifloxacin, die als parenterale und orale Darreichungsform zur Verfügung stehen, wohingegen Ciprofloxacin aufgrund seiner nur mäßigen Pneumokokkenwirksamkeit nicht zur Therapie ambulant erworbener Pneumonien empfohlen wird. Levofloxacin und Moxifloxacin haben eine gute Wirksamkeit bei grampositi-

ven und gramnegativen Erregern sowie bei atypischen Keimen [7, 18]. Eine einmal tägliche Dosierung ist möglich, wobei bei Levofloxacin in Abhängigkeit von der Schwere der Infektion eine zweimal tägliche Dosierung bevorzugt werden sollte (Fachinformation Moxifloxacin, Levofloxacin). Die Wirksamkeit dieser Substanzen bei unteren Atemwegsinfektionen, einschließlich ambulant erworbener Pneumonien, konnte in klinischen Studien belegt werden [13, 51]. Der Einsatz der Fluorochinolone hat sich allerdings in den vergangenen Jahren sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich deutlich erhöht, was weltweit, aber auch in Deutschland zu einem Anstieg an resistenten Stämmen geführt hat [8, 68]. Ein ausgewogener Einsatz verschiedener Antibiotikagruppen wird daher insbesondere von Experten und Fachgesellschaften empfohlen, um einem weiteren Resistenzanstieg gegen Fluorochinolone entgegenzuwirken und diese Antibiotika über einen langen Zeitraum erfolgreich nutzen zu können. Insbesondere bei Levofloxacin wird auch über das Auftreten resistenter Pneumokokkenstämme berichtet [19, 49, 101, 110, 120]. Aufgrund besonderer Kontraindikationen, z.B. bei Patienten mit kardialen Grunderkrankungen und der Gefahr schwerwiegender Interaktionen mit anderen Medikamenten (Fachinformation Moxifloxacin, Levofloxacin), sollten vor allem bei älteren und/oder multimorbiden Patienten andere geeignete Antibiotikaklassen zum Einsatz kommen.

### Hospitalisierte Patienten auf der Intensivstation

Zu unterscheiden sind Patienten mit schweren ambulant erworbenen Pneumonien, die auf einer Überwachungs- (Intermediär-) bzw. Intensivstation therapiert werden, mit und ohne Risiko für eine *Pseudomonas*-Infektion. Fehlen entsprechende Risikofaktoren, wird sowohl in den Empfehlungen der IDSA und ATS als auch in den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. [113] immer eine Kombinationstherapie empfohlen, die neben Pneumokokken und gramnegativen Erregern auch Legionellen (und andere atypische Erreger) erfasst. Fluorochinolone können bei diesen Patienten als Kombinationspartner mit einem geeigneten  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum das Makrolidantibiotikum ersetzen. Eine Monotherapie mit Fluorochinolonen bei intensivpflichtigen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wird explizit nicht empfohlen [3, 5]. Neuere Untersuchungen zeigen bei CAP-Patienten mit schwer verlaufenden ambulant erworbenen Pneumonien – ohne Risikofaktoren für eine *Pseudomonas*-Infektion – mit einem Fluorochinolon der Gruppe IV gute Therapieergebnisse im Vergleich zu einer Kombinationstherapie, bestehend aus einem Aminopenicillin plus  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor und einem Makrolid [34].

Für die Mehrzahl dieser Patienten wird aus der Gruppe der Cephalosporine Cefotaxim oder Ceftriaxon empfoh-

Tabelle 6. Empfehlungen zur Antibiotikatherapie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie auf der Intensivstation ohne Risikofaktoren für eine *Pseudomonas*-Infektion.

Erreger	Therapie
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (einschließlich penicillin-/makrolidresistenter Stämme)	$\beta$ -Lactam i.v. Cefotaxim, Ceftriaxon, Ertapenem entweder +
<i>Legionella</i> spp.	Makrolid i.v. (Azithromycin) oder +
<i>Haemophilus influenzae</i>	Fluorochinolon i.v.
Gramnegative Enterobakterien	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Respiratorische Viren	
Sonstige	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Pilze (endemisch)	

len (cave: ESBL-bildende Enterobakterien); des Weiteren steht als neue Option aus der Gruppe der Carbapeneme Ertapenem zur Verfügung, dessen Wirksamkeit bei intensivpflichtigen Pneumoniepatienten in einer prospektiven, doppelblinden Vergleichsstudie mit > 300 Patienten (in Abstract-Form) belegt wurde [38]. Die Vollversion der Publikation ist zur genauen Bewertung der Ergebnisse abzuwarten. Als Kombinationspartner für die genannten  $\beta$ -Lactame werden entweder Azithromycin, Clarithromycin oder ein Fluorchinolon genannt (Tabelle 6) [3].

Sofern Risikofaktoren für *P. aeruginosa* vorliegen (z.B. strukturelle Lungenerkrankungen, vorausgegangene Krankenhausbehandlung bzw. Antibiotikatherapie), wird ein ausgewähltes *Pseudomonas*-wirksames  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum (Cefepim, Piperacillin-Tazobactam oder ein Carbapenem) mit guter Wirksamkeit gegen Pneumokokken (einschließlich penicillin- und makrolidresistenter Stämme) empfohlen [8, 24, 112]. Kombiniert werden soll mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Fluorchinolon (Ciprofloxacin) oder einem Aminoglykosid in Kombination mit Azithromycin bzw. einem Fluorchinolon.

### Nosokomiale Pneumonie „early onset“

Insbesondere bei älteren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Risikofaktoren sowie Patienten aus Alten- und Pflegeheimen gibt es Überschneidungen im Erregerspektrum mit Patienten, bei denen eine frühe nosokomiale „early onset“-Pneumonie diagnostiziert wurde [3, 5]. Ein Unterschied besteht vor allem darin, dass bei der „early onset“-Pneumonie weniger mit atypischen Erregern, vermehrt mit gramnegativen Keimen und *S. aureus* gerechnet werden muss [112, 115]. Die typischen Haupterreger sind vergleichbar. Es sind dies Pneumokokken (einschließlich penicillin- und makrolidresistenter Stämme), *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* sowie *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* [5]. Für die Therapie der nosokomialen Pneumonie „early onset“ werden daher ähnliche Therapiekonzepte genannt wie bei mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonien bei Patienten mit Risikofaktoren (sog. „health-care-

associated pneumonia“. Empfohlene Antibiotika, deren Wirksamkeit bei nosokomialer Pneumonie „early onset“ in kontrollierten, klinischen Vergleichsstudien belegt ist, sind Piperacillin-Tazobactam, Levofloxacin, Ceftriaxon und Cefotaxim [38, 61, 102, 116]. Sofern mit ESBL-bildenden Klebsiellen oder *E. coli* gerechnet werden muss, sollten Cefotaxim und Ceftriaxon nicht eingesetzt werden [93]. Bei Patienten mit Störungen des Schluckakts, Regurgitation, chirurgischen Eingriffen im Oropharynx, Bewusstseinsstörungen oder Koma ist mit Mischinfektionen (Enterobakterien und Anaerobier) zu rechnen; daher ist es ratsam, Cefotaxim, Ceftriaxon und Chinolone der Gruppe 3 (Levofloxacin) mit Clindamycin zu kombinieren [112]. Weitere Optionen sind Piperacillin/ $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren, die als Monotherapie gegeben werden können. Die empfohlene Therapiedauer beträgt im Allgemeinen 7–10 Tage, die bei einer einschmelzenden Aspirationspneumonie allerdings bis zu 6 Wochen weitergeführt werden muss [5, 112]. Ertapenem scheint aufgrund seiner In-vitro-Wirksamkeit gegen gramnegative Erreger und unter Einschluss von ESBL-produzierenden Keimen zur Behandlung von „early onset“-Pneumonien geeignet zu sein; zurzeit liegt nur eine Studie in Abstract-Form vor, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz bei diesen Indikationsgebieten belegt [38].

Aminopenicilline plus  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren (Amoxicillin-Clavulansäure und Ampicillin-Sulbactam) sollten aufgrund der hohen Resistenzraten bei *Klebsiella pneumoniae* (16%) und *E. coli* (26%) nur zurückhaltend eingesetzt werden [57] ([www.p-e-g.org/resistenz](http://www.p-e-g.org/resistenz)).

Nonfermenter (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) sind seltene Erreger bei frühen nosokomialen Pneumonien und finden dann in der Initialtherapie Berücksichtigung, wenn bestimmte patientenspezifische Risikofaktoren vorliegen, vor allem eine Breitspektrumantibiotika-Vortherapie bzw. strukturelle Lungenerkrankungen wie terminale chronisch-obstruktive Bronchitis, Bronchiektasen oder Mukoviszidose [8, 24, 112].

Ein wesentlicher Aspekt im Management von Pneumonien sind Strategien zur Prävention. Durch aktive Immunisierungen gegen *S. pneumoniae* wie auch

gegen Influenzaviren konnten sowohl die Rate an schwer verlaufenden Pneumonien, die Häufigkeit damit assoziierter Krankenhauseinweisungen als auch die Mortalität gesenkt werden [46, 94]; eine Impfung von Risikopatienten (Definition s. [www.rki.de](http://www.rki.de)) wird empfohlen.

### SCHLUSSFOLGERUNG

Die Wahl eines geeigneten empirischen Antibiotikaregimes ist abhängig von verschiedenen Variablen. Hierzu gehören die Schwere der Erkrankung, das Patientenalter, Komorbidität, mögliche Antibiotikainteraktionen mit Begleitmedikationen, Kontraindikationen, antibiotische Vorbehandlung, klinische oder epidemiologische Gegebenheiten sowie die Resistenzsituation hinsichtlich der relevanten Atemwegserreger. Um eine Resistenzentwicklung zu vermeiden bzw. möglichst gering zu halten, sollte kein einseitiger Einsatz nur einer Substanz bzw. nur einer Antibiotikagruppe erfolgen. Vielmehr ist es sinnvoll, dass die von den Fachgesellschaften empfohlenen Therapieoptionen genutzt werden und verschiedene Antibiotikaklassen unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientencharakteristika zum Einsatz kommen. Allerdings macht die kontinuierliche Dynamik in der Resistenzentwicklung bei den Atemwegserregern eine regelmäßige Überprüfung der Empfehlungen und Neubewertung der einzelnen Antibiotika notwendig.

### Literatur

1. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and piperacillin-tazobactam against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: report from the ARREST program. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1643–6.
2. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies – a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711–25.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–54.
4. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 2002;162:1849–58.
5. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000;31:347–82.



## ÜBERSICHT

6. Bartlett JG, Mundy LM. Current concepts: community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333:1618–24.
7. Bauerfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:639–51.
8. Bodmann K-F, Lorenz J, Bauer TT, et al. Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie. Ein Konsensuspapier der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). *Chemother J* 2003;12:33–44.
9. Bou G, Oliver A, Ojeda M, et al. Molecular characterization of FOX-4, a new AmpC-type plasmid-mediated  $\beta$ -lactamase from an *Escherichia coli* strain isolated in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2549–53.
10. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001;56:Suppl 4:1–64.
11. Brown RB, Iannini P, Gross P, et al. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. *Chest* 2003;123:1503–11.
12. Cao V, Lambert T, Nhu DQ, et al. Distribution of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in clinical isolates of Enterobacteriaceae in Vietnam. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3739–43.
13. Carbon C, Ariza H, Rabie WJ, et al. Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. *Clin Microb Infect* 1999; 5:724–32.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumonia and influenza death rates: United States, 1979–1994. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1995;44:535–7.
15. Cunha BA. Ertapenem: a review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. *Drugs Today* 2002;38:195–213.
16. Dahmash NS, Chowdhury MNH. Re-evaluation of pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a prospective study. *Thorax* 1994; 49:71–6.
17. Daley J, Jencks S, Draper D, et al. Predicting hospital-associated mortality for medical patients. *JAMA* 1988;260:3617–24.
18. Dalhoff A, Schmitz FJ. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:203–21.
19. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:747–50.
20. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, et al. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2001;110:451–7.
21. Dean NC, Suchyta MR, Bateman KA, et al. Implementation of admission decision support for community-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 117:1368–77.
22. Doern GV, Pfäller MA, Kugler F, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Infect Dis* 1998;27: 764–70.
23. Drinka PJ, Gauker C, Voeks S, et al. Pneumonia in a nursing home. *J Gen Intern Med* 1994;9: 650–2.
24. Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542–8.
25. Ewig S, Reinert RR, Wiedemann B, et al. Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulanten erworbener Atemwegsinfektionen. *Chemother J* 2002; 11:12–26.
26. Ewig S, Ruiz M, Mensa J, et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1102–8.
27. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1835–42.
28. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281–8.
29. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implication for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:307–16.
30. Farr BM, Sloman AJ, Fish MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 1991;115:428–36.
31. Feik A. Pneumonia in elderly: special diagnostic and therapeutic considerations. *Med Clin North Am* 1994;78:1015–33.
32. Fein AM. Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999;28:726–9.
33. Feldman C, Ross S, Mahomed AG, et al. The aetiology of severe community-acquired pneumonia and its impact on initial, empiric, antimicrobial chemotherapy. *R Respir Med* 1995;89:187–92.
34. Finch R, Schuermann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1746–54.
35. 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: 243–50.
36. Fine MJ, Hanusa BH, Lave JR, et al. Comparison of a disease-specific and a generic severity of illness measure for patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1995;10:359–68.
37. Fine MJ, Smith MA, Carson CA. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *JAMA* 1996;275: 134–41.
38. Friedland I, Isaacs R, Moll J, et al. Health-care associated pneumonia acquired outside the ICU: results of a randomized, double-blind study comparing ertapenem and cefepime. Presented at the ECCMID, Glasgow 2003, poster P788.
39. Friedland IR, Harm S, Stinson L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* resistance to imipenem (IMI), ertapenem (ETP), and other antibiotics: results of a multicenter ICU study. Presented at the ICAAC, Chicago 2001, abstract E-805.
40. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: incidence, etiology, and impact. *Am J Med* 1985;78: 32S–7S.
41. Georges H, Leroy O, Vandenbussche C, et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:198–206.
42. Gilbert K, Fine MJ. Assessing prognosis and predicting patient outcomes in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1994;9:140–52.
43. 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: 2562–72.
44. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. Comparative in vitro activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2389–94.
45. Gordon GS, Throop D, Berberian L, et al. Validation of the therapeutic recommendations of the American Thoracic Society (ATS) guidelines for community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1996;110:55S.
46. Hak E, Nordin J, Mullaoly J, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis* 2002;35:370–7.
47. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med* 1996;156: 2206–12.
48. Hedlund JU, Orqvist AB, Kalin ME, et al. Factors of importance for the long-term prognosis after hospital-treated pneumonia. *Thorax* 1993;48: 785–9.
49. Ho PL, Tse WS, Tsang KWT, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* – a case control study. *Clin Infect Dis* 2001;32:701–7.
50. Hoe LK, Keang LT. Hospitalized low-risk community-acquired pneumonia: outcome and potential for costsavings. *Respirology* 1999;4:307–9.
51. Höfken G, Meyer HP, Winter J, et al., for the CAPI Study Group. The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2001;95:553–64.
52. Höfken G, Steinhoff D, Lode H, et al. Ätiologie von ambulanten erworbenen Pneumonien bei älteren Menschen. *Chemother J* 1995;4:Suppl 7:13–9.
53. Homer J, Alberts MJ, Davison DV, et al. Swallowing in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994;8:177–89.
54. Houck PM, MacLachlan R, Niederman MS, et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 Western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest* 2001;119:1420–6.
55. Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection. *Arch Intern Med* 1997;157:2190–5.
56. Hubmayr RD. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia, Chicago, IL, May 2002. *Intensive Care Med* 2002;28:1521–36.
57. Huppertz K, Wiedemann B, GENARS-Projektgruppe. GENARS-Resistenzstatistik. *Chemother J* 2002;3:102–3.
58. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. A comparative analysis of patients with early-onset versus late-onset pneumonia in the ICU. *Chest* 2000; 117:1434–42.
59. Isaacs R, Teppeler H, Friedland I, et al. Ertapenem (ETP) for treatment of bacteremia. Presented at the ICAAC, San Diego 2002, abstract L-380.
60. Jones RN. In vitro evaluation of ertapenem (MK-0826), a long-acting carbapenem, tested against selected resistant strains. *J Chemother* 2001;13: 363–76.
61. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. Piperacillin/tazobactam Nosocomial Pneumonia Study Group *J Antimicrob Chemother* 1999;43: 389–97.
62. Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, et al. Clinical picture of *Clamydia pneumoniae* requiring hospital treatment: a comparison between clamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996;51: 185–9.
63. Keeler EB, Kahn KL, Draper D, et al. Changes in sickness at admission following the introduction of the prospective payment system. *JAMA* 1990;264: 1962–8.
64. Kikuchi R, Watabe N, Konno T, et al. High incidence of silent aspiration of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:251–3.
65. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994;96: 313–20.
66. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcome implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998;113:412–20.
67. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complications of diabetes mellitus: pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:65–96.

68. Kresken M, Hafner D, und die Studiengruppe. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 2000;9:51–86.
69. Leroy O, Santre C, Beuscart C. A 5-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an ICU. *Intensive Care Med* 1995;21:24–31.
70. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996;51:179–84.
71. Lim WS, van der Eerden MM, Laing RB, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–82.
72. Livermore DM, Carter MW, Bagel S, et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1860–7.
73. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111: 676–85.
74. Mandell LA, Niederman M, The Canadian Community Acquired Pneumonia Consensus Conference Report Group. Antibacterial treatment of community acquired pneumonia in adults: a conference report. *Can J Infect Dis* 1993;4:25–8.
75. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994;18:501–15.
76. Marrie TJ, Blanchard W. A comparison of nursing home-acquired pneumonia and nursing home patients without pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:50–5.
77. Marrie TJ, Durant H. Positive response to any of seven intradermal antigens predicts favorable outcome in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Invest Med* 1988;11:10–5.
78. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000;283: 749–55.
79. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al. Addition of a macrolide to a  $\beta$ -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36: 389–95.
80. Martínez-Martínez L, Conejo MC, Pascual A, et al. Activities of imipenem and cephalosporins against clonally related strains of *Escherichia coli* hyper-producing chromosomal  $\beta$ -lactamase and showing altered porin profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2534–6.
81. Mckean MC. Evidence based medicine: review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *J Infect* 2002;45: 213–8.
82. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080–4.
83. Moland ES, Thomson KS. In vitro activity of MK-0826 against 253 well characterized strains of Enterobacteriaceae which produce ESBLs and/or AmpC  $\beta$ -lactamases. Presented at the ICAAC, Toronto 2000.abstract 382.
84. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 1309–15.
85. Neill AM, Martin IR, Weir R, et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996;51: 1010–6.
86. Niederman MS, McCombs JI, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998;20:820–37.
87. Olsen KM, McNabb JC, Fey PD, et al. In vitro activities of MK-0826 and parenteral  $\beta$ -lactam antimicrobials against clinical isolates of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* and in an isogenic host. Presented at the ICAAC, Chicago2001.abstract E-807.
88. Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002;34:1076–83.
89. Orqvist A, Hedlund J, Grillner L, et al. Aetiology, outcome, and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990;3:1105–13.
90. Overbye KM, Kong L, Mordekay D, et al. Activity of MK-0826 against clinical strains of cephalosporin resistant Enterobacteriaceae, including strains bearing extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL). Presented at the ICAAC, Toronto 2000. abstract 380.
91. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995;333:474–80.
92. Pankuch GA, Davies TA, Jacobs MR, et al. Antipneumococcal activity of ertapenem (MK-0826) compared to those of other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:42–6.
93. Paterson DL, Ko WC, Gottberg A von, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum betalactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206–12.
94. Positionspapier. Impfung gegen Pneumokokken-Erkrankungen. *Chemother J* 2002;11:117–21.
95. Rahal JJ. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: how big is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:Suppl 2:2–6.
96. Reinert RR, Al-Lahham A, Lemperle M, et al. Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:61–8.
97. Reinert RR, Lütticken R, Briefs C, et al. Antibiotic resistance of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from RTI of outpatients in Germany, 2000–2001. Presented at the ICAAC, Chicago 2001.poster C2-693.
98. Rello J, Rodriguez R, Jubert P, et al. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:723–8.
99. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1450–5.
100. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1908–14.
101. Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance of levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;347:65–7.
102. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gramnegative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995;20: 1217–28.
103. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:397–405.
104. Ruiz M, Ewig S, Torres A, et al. Severe community-acquired pneumonia: risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:923–9.
105. Schlepner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-base teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:175S–29SS.
106. Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 1999;115: 462–74.
107. Starzewski AR, Allen SC, Vargas E, et al. Clinical prognostic indices of fatality in elderly patients admitted to hospital with acute pneumonia. *Age Ageing* 1988;17:181–6.
108. Thomson KS, Moland ES, Black JA, et al. Standard and high inoculum MICs of MK-0826 in tests with ESBL, plasmid-mediated AmpC, and multiple  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Presented at the ICAAC, Toronto 2000.abstract 383.
109. Torres A, Serra-Batles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:312–8.
110. Urban C, Rahman N, Zhao X, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. *J Infect Dis* 2001; 184:794–8.
111. Venkatesan P, Gladman J, MacFarlane JT, et al. A hospital study of community-acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990;45:254–8.
112. Vogel F, Naber KG, Scholz H, et al. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Rationale Therapie bakterieller Atemwegsinfektionen. *Chemother J* 2000;1:3–23.
113. Vogel F, Naber KG, Wacha H et al. und eine Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 1999;8:2–49.
114. Waterer GW, Somes JW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001;161:1837–42.
115. Welte T, Klautte T, Pיעyk A. Ambulanz und nosokomial erworbene Pneumonien. Refresher Pneumologie, Bd 1. Stuttgart: Thieme, 2003:1–24.
116. West M, Boulanger BR, Fogarty C, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25: 485–506.
117. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20:Suppl 36:20s–7s.
118. Woodhead MA, MacFarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987;1: 671–4.
119. Woods G, Isaacs R, McCarroll K, et al. Utility of ertapenem for community-acquired pneumonia (CAP) in the elderly. Presented at the ICAAC, San Diego 2002.poster L371.
120. Wortman GW, Bennett SP. Fatal meningitis due to levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1999;29:1599–600.

**Korrespondenzanschrift**  
Prof. Dr. Gert Höffken  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden  
Telefon (+49/351) 458-3417  
Fax - 5765  
E-Mail: hoeffken@med.uni-klinikum.de