

Antibiotikatherapie bei Bronchitis und Pneumonie

Die akute Bronchitis, akute Exazerbationen bei chronischer Bronchitis sowie ambulant erworbene Pneumonien sind in der Praxis häufig – und immer wieder stellen sich dieselben Fragen: Antibiotika ja oder nein und falls ja, welche?

WWW.POWERPAK.COM

Akute Bronchitis

Die akute Bronchitis ist eine Infektion der unteren Luftwege, bei der das Symptom Husten bei sonst respiratorisch gesunden Patientinnen oder Patienten im Vordergrund steht. Dieser akute Husten, der seit weniger als zwei bis drei Wochen besteht, ist eine klinische «Diagnose», die sich nach Ausschluss anderer, ebenfalls häufiger, potenziell schwerer wiegender Erkrankungen wie Asthma oder Lungenentzündung ergibt.

Hauptursachen der akuten unkomplizierten Bronchitis bei gesunden Erwachsenen sind Viren (Influenza A und B, Parainfluenza, respiratorisches Synzytium-Virus, Rhino- oder Adenoviren, Coronaviren). Nichtvirale Ursachen wie Bordetella, Mykoplasma und Chlamydien (Chlamydophila) machen nur etwa 5 bis 10 Prozent der Fälle aus.

Daher sind sich alle Empfehlungen einig: Eine Routineverschreibung von Antibiotika ist bei der akuten unkomplizierten Bronchitis nicht angezeigt. Diese Haltung wird unterstützt durch mehrere Metaanalysen und systematische Reviews, die zeigten, dass eine Antibiotikatherapie bei diesem Krankheitsbild weder einen signifikanten Einfluss auf die Symptome noch auf die Dauer des Hustens noch auf die Arbeitsfähigkeit hat.

Den Betroffenen muss dies klar und deutlich erklärt werden, mit dem Hinweis, dass der Husten noch für weitere 10 oder 14 Tage anhalten wird, aber kein Anlass für eine Behandlung mit Antibiotika besteht. Da diese ja auch ihre Nebenwir-

Merksätze

- Eine Routineverschreibung von Antibiotika ist bei der akuten unkomplizierten Bronchitis nicht angezeigt; dies muss den Betroffenen sorgfältig erklärt werden.
- Die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (AECB) ist eine klinische Diagnose, die sich auf die drei Kriterien erhöhtes Sputumvolumen, vermehrte Sputumpurulenz und gesteigerte Dyspnoe stützt.
- Bei AECB ohne Risikofaktoren stehen Breitspektrum-Makrolide oder Zweit- und Drittgeneration-Cephalosporine im Vordergrund.
- Bei AECB mit Risikofaktoren ist der Einsatz von respiratorischen Fluorochinolonen oder von Coamoxiclav gerechtfertigt.
- Ambulant erworbene Pneumonien ohne Begleiterkrankungen oder kurz zurückliegende Antibiose können mit einem Breitspektrum-Makrolid behandelt werden.
- Gegen ambulant erworbene Pneumonien bei vorgeschwächten Patienten kommt eher die Kombination eines Betalaktams mit einem Makrolid oder der Einsatz eines respiratorischen Fluorochinolons in Frage.

kungsrisiken haben, hat das Motto «Nützte nichts, so schadet wenigstens nicht» eben keine Geltung.

Akute Exazerbationen bei chronischer Bronchitis

Die chronische Bronchitis ist charakterisiert durch Husten und Auswurfproduktion an den meisten Tagen während mindestens dreier Monate pro Jahr über mindestens zwei Jahre. Der heute ubiquitäre Begriff der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) bezeichnet ein Spektrum von

Tabelle: **Die kanadischen Konsensus-Guidelines für die Behandlung der akuten Bronchitis bzw. von akuten Exazerbationen bei chronischer Bronchitis**

Gruppe	Klinik	Symptome und Risikofaktoren	wahrscheinliche Pathogene	initiale Antibiotikatherapie
0	akute Tracheobronchitis	Husten und Sputum ohne vorangehende Lungenerkrankung	gewöhnlich viral	keine, ausser wenn die Symptome für mehr als 10–14 Tage anhalten
1	chronische Bronchitis ohne Risikofaktoren (einfache oder unkomplizierte chronische Bronchitis)	vermehrt Husten und Sputum; purulentes Sputum; verstärkte Dyspnoe	<i>H. influenzae</i> , <i>Haemophilus sp.</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Breitspektrum-Makrolide (<i>Clarithromycin</i> [Klacid® u. Generika], <i>Azithromycin</i> [Zithromax®]); Zweit- od. Drittgeneration-Cephalosporine (<i>Cefuroxim</i> [Zinat® u. Generika], <i>Cefprozil</i> [Procef®], <i>Cefpodoxim</i> [Orelox®, Podomexef®]; <i>Amoxicillin</i> [Clamoxyl® u. Generika]; <i>Doxycyclin</i> [Vibramycin® u. Generika]; <i>Cotrimoxazol</i> [Bactrim® u. Generika])
2	chronische Bronchitis mit Risikofaktoren (komplizierte Bronchitis)	Symptome wie in Gruppe 1 plus mind. 1 dieser Risikofaktoren: FEV ₁ < 50% des Sollwerts, > 4 Exazerbationen/Jahr, Herz-erkrankung, Heim-Sauerstofftherapie, chron. orale Steroide; Antibiotika in den letzten 3 Monaten	wie in Gruppe 1 und zusätzlich: <i>Klebsiella sp.</i> , andere Gramnegative, erhöhte Wahrscheinlichkeit für Betalaktam-Resistenz	Fluorochinolon mit Wirkung gegen Pneumokokken (<i>Levofloxacin</i> [Tavanic®], <i>Moxifloxacin</i> [Avalox®]); Betalaktam mit Betalaktamase-inhibitor (<i>Coamoxiclav</i> [Augmentin® u. Generika])
3	chronische eitrige Bronchitis	Symptome und Risikofaktoren wie in der Gruppe 2 mit konstant purulentem Sputum, allenfalls Bronchiektasen, FEV ₁ gewöhnlich < 35% des Sollwerts, oder multiple Risikofaktoren wie häufige Exazerbationen plus FEV ₁ < 50%	wie in Gruppe 2 und zusätzlich: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , mehrfach resistente <i>Enterobacteriaceae</i>	ambulante Patienten: Therapie auf Atemwegspathogen zuschneiden; <i>P. aeruginosa</i> häufig: Fluorochinolon mit Wirkung gegen <i>Pseudomonas</i> erwägen (hochdosiert <i>Ciprofloxacin</i> [Ciproxin® u. Generika] oder <i>Levofloxacin</i> [Tavanic®]) hospitalisierte Patienten: gewöhnlich parenterale Therapie erforderlich

Lungenstörungen, bei denen eine Behinderung des Atemflusses bei Patienten mit chronischer Bronchitis oder Emphysem vorliegen. Die Atemwegsobstruktion kann irreversibel oder nur teilweise reversibel sein. Eine chronische Bronchitis liegt bei etwa 85 Prozent der COPD-Patienten vor. Die COPD ist also eine chronische obstruktive Bronchitis, es gibt aber durchaus chronische Bronchitiden ohne Obstruktion. Bei den akuten Exazerbationen der COPD kommen neben Antibiotika eine ganze Reihe von Medikamenten zum Einsatz (Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Mukolytika, Expektoranzien, Sauerstoff).

Die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (AECB) ist eine klinische Diagnose, wobei die Definitionen und Kri-

terien für das akute Aufflammen in der Literatur ziemlich stark variieren. Die meisten Definitionen berücksichtigen jedoch diese drei Kriterien: erhöhtes Sputumvolumen, vermehrte Sputumpurulenz und gesteigerte Dyspnoe.

Ungefähr 80 Prozent der AECB-Fälle gehen auf tracheobronchiale Infektionen zurück; daneben spielen aber auch Tabakexposition und Umweltbelastungen mit Staub, Allergenen oder chemischen Verunreinigungen eine Rolle. Zu Diskussionen Anlass gibt die Häufigkeit einer bakteriellen Verursachung der AECB, dass Bakterien AECB hervorrufen können, ist aber unbestritten. Man geht davon aus, dass fast die Hälfte der AECB eine bakterielle Genese haben, wobei *Haemophilus influenzae* (13–50%), *Streptococcus pneumoniae* (7–26%) und *Moraxella*

catarrhalis (4–21%) im Vordergrund stehen. Dies trifft besonders für Patienten mit noch gut erhaltener Lungenfunktion zu, während bei fortgeschrittenerer Lungenschädigung auch *Haemophilus parainfluenzae* (2–32%), *Staphylococcus aureus* (1–20%), *Pseudomonas aeruginosa* (1–13%) und verschiedene gramnegative Erreger aus der Familie der *Enterobacteriaceae* (3–19%) auftreten. Seit die Grippeimpfung bei Patienten mit chronischer Bronchitis vermehrte Akzeptanz gefunden hat, sind unter den viralen Ursachen von AECB (33–56%) die Rhinoviren häufige Erreger. So genannt atypische Erreger (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* sp.) sind eher seltene Verursacher von AECB (5–10%).

Bei Patienten mit chronischer Bronchitis haben zahlreiche Studien Risikofaktoren identifizieren können, die mit schlechteren Verläufen, früheren Rezidiven oder erhöhtem Hospitalisationsrisiko einhergehen. Die *Tabelle* listet die wichtigen Risikofaktoren auf. Patienten mit mehr als einem dieser Risikofaktoren erleben öfter ein Therapieversagen und tragen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Therapieversagen können kostspielig sein und zu gehäuften Hospitalisationen führen. Prädiktive Faktoren für Hospitalisationen sind kardiopulmonale Erkrankungen, CO₂-Retention, pulmonale Hypertonie, Dauer und Schwere der COPD, chronische schleimige Hypersekretion, stark eingeschränktes forciertes Erstsekundenvolumen (FEV₁), fehlende O₂-Langzeittherapie.

Das Konzept der Risikofaktoren soll nach den Vorstellungen der Arbeitsgruppe für chronische Bronchitis der kanadischen Thoracic Society die Klassifizierung und die allfällige Wahl eines Antibiotikums leiten. Die kanadischen Guidelines gehen von 4 Gruppen (0–3) aus, wobei für die Gruppe 0, die häufigen akuten Tracheobronchitiden, ausser in sehr protrahierten Fällen keine Antibiotikabehandlung empfohlen wird.

Patienten der Gruppe 1 leiden an einer einfachen oder unkomplizierten chronischen Bronchitis ohne Risikofaktoren. Definitionsgemäss ist es bei ihnen zu einer Verschlechterung des Hustens mit vermehrtem eitrigem Auswurf gekommen. Die Patienten dieser Gruppe sind im Allgemeinen jünger (< 60 J.), ihr FEV₁ liegt über 50 Prozent des Sollwerts, sie erleiden weniger Exazerbationen pro Jahr und haben keine bedeutsame Herzerkrankung. Gegen die in dieser Gruppe wahrscheinlichsten Erreger (*H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *M. catarrhalis*) werden bevorzugt neuere Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin) oder Zweit- oder Drittgenerations-Cephalosporine (Cefuroxim, Cefprozil, Cefpodoxim) eingesetzt. Auch Amoxicillin, Doxycyclin oder Cotrimoxazol werden noch empfohlen, der Nutzen dieser älteren Wirkstoffe wird jedoch durch die hohe Inzidenz betalaktamaseproduzierender Stämme von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* und Resistenzen bei *Str. pneumoniae* eingeschränkt.

Bei *Patienten der Gruppe 2* liegt eine durch Risikofaktoren komplizierte chronische Bronchitis vor, bei der immer die Gefahr eines Therapieversagens besteht. Oft handelt es sich um ältere Patienten mit häufigeren Exazerbationen, einer leichten oder schweren Lungenfunktionsstörung und einer signifikanten Komorbidität. Auch hier sind zunächst dieselben Erreger

wie in Gruppe 1 wahrscheinlich, zusätzlich aber auch gramnegative Organismen. Daher umfasst die Therapieempfehlung Coamoxiclav oder respiratorische Fluorochinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) per os. Wegen besserer bakterieller Eradikationsraten, schnellerer Symptombesserung und längerer exazerbationsfreier Intervalle könnten die Fluorochinolone in dieser Gruppe zu bevorzugen sein.

Bei *Patienten der Gruppe 3* ist die Ausgangslage definitionsgemäss schlechter. Hier kommen neben den für die Gruppen 1 und 2 wahrscheinlichen respiratorischen Krankheitserregern zusätzlich noch mehrfach resistente Stämme von *Enterobacteriaceae* und *P. aeruginosa* in Betracht. Dies besonders, wenn ein Patient langfristig mit Kortikosteroiden behandelt wurde. Fluorochinolon wie Ciprofloxacin sind in dieser Gruppe zu bevorzugen. Manche dieser Patienten sind schwer krank und bedürfen der Hospitalisation. Adäquat gewonnenes Sputum und eine Mikrobiologie mit Empfindlichkeitstestung können die Therapie bei den oft schwierigen Erregern leiten. Viele Konsensuspapiere haben bei AECB und bei ambulant erworbener Pneumonie eine Dauer der Antibiotikatherapie von 7 bis 14 Tagen empfohlen. Neuere Studien sprechen aber dafür, dass eine verkürzte, 5-tägige Behandlung bei ambulanten AECB-Patienten genauso effektiv ist.

Sicher ist bei Patienten mit AECB der Prävention weiterer Krankheitsschübe grosse Bedeutung beizumessen. Dabei steht der Rauchverzicht für alle Patienten mit chronischer Bronchitis an erster Stelle. Bei solchen Patienten ist auch eine jährliche Grippeimpfung zu empfehlen. Der Nutzen der Pneumokokkenimpfung ist demgegenüber nicht so gut dokumentiert, sie wird jedoch für alle COPD-Patienten mindestens einmal im Leben empfohlen, mit Wiederholung alle fünf bis zehn Jahre bei Patienten mit hohem Risiko. Weiter gehende Massnahmen wie eine Antibiotikaprophylaxe bei Patienten der Gruppe 3 sollten individuell erwogen werden.

Ambulant erworbene Pneumonie

Auch für die ambulant erworbene Pneumonie existieren variierende Definitionen. Ein amerikanisches Konsensuspapier spricht von einer akuten Infektion des Lungenparenchyms, die mit mindestens einigen Symptomen einer akuten Infektion auftritt, von radiologischen Lungeninfiltraten oder mit einer Pneumonie konsistenten Auskultationsbefunden begleitet ist und Patienten betrifft, die nicht hospitalisiert sind oder für höchstens 14 Tage in einer Pflegeinstitution gewilt haben. An eine Pneumonie wird man denken bei Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Auswurf, pleuritischem Brustschmerz, Fieber oder Hypothermie und ausgeprägtem Sch weiss. Alle möglichen unspezifischen Symptome wie Müdigkeit, Kopfw eh, Muskelschmerzen oder Anorexie können vorausgehen. Ältere Patienten haben oft weniger und weniger stark ausgeprägte Symptome.

Obwohl es eine grosse Vielfalt möglicher Erreger gibt, wird die überwiegende Mehrzahl der Lungenentzündungen bei immunkompetenten Patienten durch einige wenige, verbreitete

Mikroorganismen verursacht. An erster Stelle steht *Streptococcus pneumoniae* (20–60%), insbesondere werden zwei Drittel der bakteriämischen Fälle durch *Str. pneumoniae* verursacht. *Haemophilus influenzae* (3–10%), *Staphylococcus aureus* und gramnegative Bazillen sind weitere häufige Pneumoniaeuslöser. Auch unter den ambulant erworbenen Erregern bereiten methicillinresistente *Staph. aureus* zunehmend Sorge. *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* und *Neisseria meningitidis* gelten als seltene Pneumonieerzeuger. Häufiger sind atypische Mikroorganismen wie *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* und *Legionella*-Spezies (10–20%). Wie häufig diese Erreger wirklich sind, bleibt unklar, weil sie oft als Begleitinfektion gelten und weniger intensiv getestet werden. Viren dürften zwischen 2 und 15 Prozent der Fälle von ambulant erworbener Lungenentzündung verursachen. Häufigstes Pneumovirus ist die Influenza.

Etliche Risikofaktoren gehen mit einer erhöhten Mortalität bei Pneumonie einher. Dazu gehören fortgeschrittenes Alter, Begleiterkrankungen (z.B. Neoplasien, Immunsuppression, kardiale Krankheiten, Diabetes, Alkoholmissbrauch), radiologisch sichtbarer Pleuraerguss, Leukopenie, Hyponatriämie, Hypoalbuminämie, Hypoxämie sowie pathologische Nieren- und Leberbefunde. Auch körperliche Untersuchungsbefunde wie Dyspnoe, Tachypnoe, systolische Hypotonie, Schüttelfröste, mentale Beeinträchtigung, Hypothermie oder hohes Fieber sind mit ungünstigeren Verläufen assoziiert.

Zunächst stellt sich die Frage, ob eine ambulante Therapie vertretbar ist. Wegweisend dafür sind die aktuellen Befunde sowie die eruierten vorbestehenden Erkrankungen und allfällige kurz zurückliegende Antibiotikatherapien. Der Beginn einer antibiotischen Therapie sollte nicht verzögert werden, da ein früher Start der Antibiose (innerhalb von 4 Stunden nach Vorstellung) mit besseren Outcomes assoziiert sein soll.

Für die empirische Therapie sind folgende Punkte hilfreich:

- *Bei sonst gesunden Patienten mit leichter bis mittelschwerer Pneumonie, die in den letzten drei Monaten keine Antibiotika erhalten haben, sind S. pneumoniae, M. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae (sowie allenfalls respiratorische Viren) am wahrscheinlichsten. Diese Patienten sollten daher ein Breitspektrum-Makrolid wie Clarithromycin oder Azithromycin erhalten (Alternative: Doxycyclin).*
- *Liegen Begleiterkrankungen vor oder ist innert der letzten drei Monate eine Antibiotikabehandlung erfolgt, ist neben den erwähnten Erregern (inkl. resistenten Pneumokokken) auch mit aeroben gramnegativen Bazillen und Staph. aureus zu rechnen. Hier stehen folgende Möglichkeiten zur Auswahl: a) ein Betalaktam zusammen mit einem Breit-*

spektrum-Makrolid (Clarithromycin, Azithromycin), wobei unter den Betalaktamen hochdosiertes Amoxicillin (3 x 1 g/Tag) oder Amoxicillin plus Clavulansäure (Coamoxiclav, z.B. 2 x 2000/125 mg/Tag) zu bevorzugen sind (Alternativen: Cefpodoxim, Cefuroxim, Cefprozil); b) respiratorische Fluorochinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin); c) Ceftriaxon (Ceftriaxon Sandoz®, Rocephin®) plus Breitspektrum-Makrolid (oder Doxycyclin).

Doxycyclin gilt als kostengünstige Alternative zu den Breitspektrum-Makroliden, hat eine relativ geringe Toxizität und kann zweimal täglich dosiert werden, dem stehen jedoch ein erhöhtes Risiko resistenter Pneumokokken, eine vergleichsweise schlechtere klinische Dokumentation sowie die Fotosensitivität als bekannte unangenehme Nebenwirkung gegenüber.

Traditionellerweise hat die empfohlene Dauer der antibiotischen Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie 7 bis 14 Tage betragen. Die ideale Dauer ist unbekannt und wurde auch nicht ausreichend studiert. Neueren Datums ist die Befürwortung einer Kurzzeit-Antibiose bei Infektionen der oberen und unteren Luftwege, womit weniger als 5 bis 7 Tage gemeint sind. Ziele dieses Vorgehens sind rasche Erregereradikation, weniger Selektionsdruck für Resistenzen, weniger Nebenwirkungen, bessere Compliance und geringere Kosten. Inzwischen stützen auch einige Studien dieses Konzept, manche Experten empfehlen aber immer noch, die antibiotische Therapie für mindestens 5 Tage aufrechtzuerhalten und nicht abzusetzen, bevor ein klinisch stabiler Patient 48 bis 72 Stunden afebril war. Klar ist auch, dass sich eine antibiotische Kurztherapie keinesfalls für alle Pneumoniepatienten in der Praxis eignet und dass längere Behandlungen notwendig sind, wenn extrapulmonale Infektionen oder eine *Staph.-aureus*-Bakteriämie vorliegen, *Pseudomonas* im Spiel ist oder die initiale Behandlung nicht adäquat war. ■

Halid Bas

Interessenlage: Keith A. Rodvold deklariert Forschungsgelder der Firmen Ortho-McNeil und Roche sowie Beratungstätigkeit für eine lange Liste von Pharmafirmen. Das Fortbildungsmodul wird unterstützt durch einen «educational grant» der Firma Abbott.

Quelle:

1. Keith A. Rodvold (PharmD, Department of Pharmacy Practice, University of Illinois at Chicago/USA): Antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. Das Fortbildungsmodul ist im englischen Original einsehbar unter: www.powerpak.com/index.asp?show=lesson&page=courses/10213/lesson.htm&sn_id=10213 (Zugriff am 9.12.2005).