

# Wie empirisch darf die Therapie sein?

Hinweise zum ambulanten und stationären Management von ambulant erworbenen Pneumonien

**Die Entwicklung zahlreicher Antibiotika hat zwar grosse therapeutische Fortschritte gebracht, dennoch bleiben Pneumonien eine wichtige Ursache für Komplikationen und Todesfälle. Als ambulant erworbene Pneumonie gelten Fälle einer akuten Lungeninfektion, wenn die betroffenen Personen weder kürzlich hospitalisiert waren noch regelmässig mit dem Gesundheitssystem in Kontakt standen.**

## New England Journal of Medicine

Der «klassische» Erreger der Pneumonie, *Streptococcus pneumoniae*, ist heute in den USA nur noch für eine Minderheit der Lungenentzündungen (10–15% bei hospitalisierten Fällen) verantwortlich. Gründe für diese Entwicklung sind verbreitet eingesetzte, gegen Pneumokokken gerichtete Vakzine im Kindes- und Erwachsenenalter sowie Abnahmen bei den Raten von Rauchern. In Europa machen durch *Streptococcus pneumoniae* verursachte Pneumonien noch einen höheren Anteil aus. Andere wichtige Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* und gramnegative Bazillen (*Kasten 1*). Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankung (COPD) haben ein höheres Risiko für Pneumonien durch *H. influenzae* und *M. catarrhalis* sowie *P. aerugi-*

*nosa* oder gramnegative Bakterien, sofern sie Glukokortikoide einnehmen.

Zu den Erregern der «atypischen» ambulant erworbenen Pneumonie, *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae*, gibt es stark variierende Angaben in Abhängigkeit der eingesetzten diagnostischen Methoden.

Während Grippeepidemien wird das zirkulierende Influenzavirus zur Hauptursache für hospitalisationsbedürftige Pneumonien. Ausserdem gibt es eine Reihe seltenerer mikrobieller Ursachen für ambulant erworbene Pneumonien (*Kasten 1*), und differenzialdiagnostisch ist immer auch an nicht infektiöse Ursachen zu denken, die das Krankheitsbild einer ambulant erworbenen Pneumonie imitieren können (*Kasten 2*).

## Diagnostik bei Pneumonieverdacht ist nicht immer einfach

Nach Lehrbuch ist eine Lungenentzündung charakterisiert durch ein neu aufgetretenes Infiltrat in der Thoraxbildung zusammen mit Fieber, Husten, Auswurf, Kurzatmigkeit sowie Zeichen für eine Konsolidierung in der körperlichen Untersuchung und einer Leukozytose. Daneben können Verwirrtheit und pleuritische Brustschmerz auftreten. Aber etliche Patienten (vor allem ältere) zeigen weder Husten noch Sputum oder Leukozytose, und etwa 30 Prozent sind bei Spitalweisung afebril (auch hier wieder gehäuft ältere Pat.). Neue Lungeninfiltrate können schwierig nachweisbar sein bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Lungenkrankung, starkem Übergewicht sowie auch bei Bildgebung mit portablen Geräten. Pulmonale Infiltrate können auch eine nicht infektiöse Ursache haben (*Kasten 2*); in einer Untersuchung bei stationären Pneumoniepatienten traf dies bei 17 Prozent zu. Dies sollte bei der Indikationsstellung zur empirischen Antibiotikabehandlung allerdings nicht zu stark gewichtet werden, schreiben die Autoren, denn es gibt genug Hinweise, dass Patienten, die krank genug sind, um hospitalisiert zu werden, eine bessere Prognose haben, wenn mit Antibiotika früh begonnen wird.

Einige klinische Charakteristika lassen Rückschlüsse auf eine spezifische Ursache der ambulant erworbenen Pneumonie zu. Hyperakuter Beginn, septischer Schock, Fehlen von Symptomen der oberen Atemwege sowie akute Verschlechterung nach initialer oberer Atemwegserkrankung, Leukozytose oder -penie mit Linksverschiebung, röntgendichte segmentale oder lobäre Konsolidierung sowie ein Procalcitoninspiegel  $\geq 0,25 \mu\text{g/l}$  deuten eher auf eine typische bakterielle oder eine Legionellenpneumonie hin. Eine atypische, durch *Mycoplasma* oder *Chlamydia* hervorgerufene Pneumonie kommt eher

## MERKSÄTZE

- ❖ Bei etlichen, vor allem älteren Patienten fehlen typische Anzeichen einer Lungenentzündung wie Husten, Sputum oder Leukozytose, und etwa 30 Prozent sind bei Spitalweisung afebril.
- ❖ Pulmonale Infiltrate können auch eine nicht infektiöse Ursache haben.
- ❖ Ambulante Patienten werden im Allgemeinen empirisch behandelt, bei stationär aufgenommenen Pneumoniepatienten sollten die ursächlichen Erreger bestimmt werden.
- ❖ Spricht ein Patient mit ambulant erworbener Pneumonie nicht auf eine adäquat erscheinende Therapie an, soll man die Diagnose von Grund auf überdenken, anstatt dass man einfach ein anderes Antibiotikum wählt.

Kasten 1:

**Infektiöse Ursachen für das Krankheitsbild einer ambulant erworbenen Pneumonie****häufig**

Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Influenzavirus, andere respiratorische Viren

**weniger häufig**

Pseudomonas aeruginosa oder andere gramnegative Stäbchen, Pneumocystis jirovecii, Moraxella catarrhalis, gemischte mikroaerophile und anaerobe orale Flora

**selten**

Mycobacterium tuberculosis, nicht tuberkulöse Mykobakterien, Nocardia-Spezies, Legionella-Spezies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydomphila pneumoniae, Chlamydomphila psittaci, Coxiella burnetii, Histoplasma capsulatum, Coccidioides-Spezies, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus- und Aspergillus-Spezies

Kasten 2:

**Nicht infektiöse Differenzialdiagnosen für das Krankheitsbild einer ambulant erworbenen Pneumonie****häufig**

Lungenödem, Lungenkrebs, akutes respiratorisches Distress-Syndrom

**weniger häufig**

Lungeninfarkt

**selten**

kryptogene organisierende Pneumonie, eosinophile Pneumonie, akute interstitielle Pneumonie, Sarkoidose, Vaskulitis (Granulomatose mit Polyangiitis), pulmonale alveoläre Proteinose, Medikamententoxizität, Bestrahlungspneumonitis

in Betracht, wenn Faktoren, die für eine typische bakterielle Pneumonie sprechen, fehlen, wenn anamnestisch ein familiärer Cluster vorliegt, der Husten während mehr als 5 Tagen angehalten hat, ohne dass es zu einer akuten Verschlechterung gekommen wäre, und keine oder nur eine geringe Leukozytose sowie ein Procalcitoninspiegel  $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$  nachweisbar sind. Für eine nicht bakterielle, am ehesten virale Ursache sprechen neben dem Fehlen von Faktoren für eine bakterielle Pneumonie die Exposition gegenüber ebenfalls Erkrankten, das Vorliegen von Symptomen der oberen Atemwege, fleckige pulmonale Infiltrate sowie keine oder nur eine geringe Leukozytose und ein Procalcitoninspiegel  $\leq 0,1 \mu\text{g/l}$ . An eine Grippepneumonie ist zu denken, wenn Influenzaviren im Umfeld gemeldet sind, die Symptomatik plötzlich und mit grippalen Symptomen begonnen hat und ein Grippetest positiv ausfiel. Bei stationär aufgenommenen Pneumoniepatienten sollte ein sorgfältiger Versuch unternommen werden, den ursächlichen Erreger zu bestimmen, da dies für eine rationale, zielgerichtete Therapie entscheidend ist und auch das Komplikationsrisiko, beispielsweise einer Clostridium-difficile-Infektion, reduziert. Hierzu stehen vielfältige Diagnosemethoden wie Sputumausstrich und -kultur, Blutkultur, Tests auf Legionella- und Pneumokokkenantigene im Urin, PCR-Tests auf Myc. pneumoniae und Chl. pneumoniae sowie respiratorische Viren zur Verfügung. Allerdings kann die Interpretation der Testergebnisse schwierig sein, da respiratorische Viren direkt eine Lungenentzündung hervorrufen, aber auch zu einer bakteriellen Pneumonie prädisponieren können. Positive PCR-Ergebnisse können daher die Möglichkeit einer bakteriellen Pneumonie nicht ausschließen.

**Therapien bei unbekanntem, vermuteten oder bekannten Erregern**

Verschiedene internationale Guidelines haben versucht, die empirische antimikrobielle Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie in geordnete Bahnen zu lenken, und ihr Einsatz bei hospitalisierten Patienten war nach einigen Untersuchungen mit besseren Verläufen assoziiert. Wenn die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie gestellt wurde, sollte am Ort der Diagnosestellung so rasch wie möglich eine antimikrobielle Behandlung begonnen werden.

Ambulante Patienten werden im Allgemeinen empirisch behandelt, das heisst, eine Erregersuche unterbleibt, nicht zuletzt wegen substanzieller Diagnostikkosten. Guidelines amerikanischer Fachgesellschaften (Infectious Diseases Society of America [IDSA] und American Thoracic Society [ATS]) empfehlen für Patienten ohne Begleiterkrankungen und ohne kurz zurückliegende Antibiotikamedikation die Verabreichung eines Makrolids oder von Doxycyclin. Bestehen zusätzliche Erkrankungen, oder ergibt die Anamnese eine kurz zurückliegende Antibiotikamedikation, empfehlen sie Levofloxacin oder Moxifloxacin allein oder ein Beta-laktam wie Co-Amoxiclav plus ein Makrolid.

Demgegenüber empfehlen europäische Guidelines (z.B. aus Grossbritannien oder Schweden) Amoxicillin oder Penicillin als empirische Therapie bei ambulanten Pneumoniepatienten. Dafür gibt es gute Gründe: Streptokokken sind in Europa eine häufigere Pneumonieursache als in den USA und zudem gegenüber Penicillinen empfindlicher als gegenüber Makroliden oder Doxycyclin. Ausserdem bleibt bei Patienten ohne promptes Ansprechen auf ein Beta-laktam immer noch

Kasten 3:

**Ambulante empirische Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie**

Krankheitsbild deutet auf typische bakterielle Pneumonie:	Co-Amoxiclav (plus Azithromycin, wenn Legionella-Spezies in Betracht kommen); mögliche Alternative: Levofloxacin oder Moxifloxacin
Krankheitsbild deutet auf Grippepneumonie:	Oseltamivir mit Überwachung auf sekundäre bakterielle Ursachen
Krankheitsbild deutet auf virale, nicht durch Grippe bedingte Pneumonie:	symptomatische Therapie
Krankheitsbild deutet auf Mykoplasma- oder Chlamydomphila-Pneumonie:	Azithromycin oder Doxycyclin

Kasten 4:

**Stationäre empirische Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie**

initiale empirische Therapie:	ein Betalaktam (Ceftriaxon, Cefotaxim oder Ceftarolin) plus Azithromycin; mögliche Alternativen: Levofloxacin oder Moxifloxacin
falls Influenza wahrscheinlich:	Oseltamivir
falls Influenza kombiniert mit sekundärer bakterieller Pneumonie:	Ceftriaxon oder Cefotaxim plus entweder Vancomycin oder Linezolid zusätzlich zu Oseltamivir
falls Staphylococcus aureus wahrscheinlich:	Vancomycin oder Linezolid zusätzlich zur antibakteriellen Medikation
falls Pseudomonas-Pneumonie wahrscheinlich:	antipseudomonales Betalaktam (Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Meropenem oder Imipenem/Cilastatin) plus Azithromycin

die Möglichkeit eines Therapiewechsels auf ein Makrolid oder Doxycyclin, um eine atypische bakterielle Infektion abzudecken. In Gegenden mit relativ hoher Häufigkeit von betalaktamaseproduzierenden *H. influenzae* oder *M. catarrhalis* erscheint Co-Amoxiclav gegenüber Penicillin oder Amoxicillin als geeigneter, besonders bei Patienten mit vorbestehender Lungenerkrankung. Die Autoren formulieren daher ihre eigenen Empfehlungen zur empirischen Therapie bei ambulanten Patienten (*Kasten 3*).

Bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ohne direkt ersichtliche infektiöse Ursache empfehlen die IDSA/ATS-Guidelines eine empirische Therapie mit entweder einem Betalaktam plus einem Makrolid oder einem Chinolon allein (*Kasten 4*). Diese Therapieschemata sind gut untersucht und erzielen im Allgemeinen eine Heilungsrate von 90 Prozent bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Pneumonie. Bei Patienten mit einer schweren ambulant erworbenen Pneumonie, die auf der Intensivstation behandelt werden muss, empfehlen die Guidelines mindestens die Kombination eines Betalaktams mit entweder einem Makrolid oder einem Chinolon.

Einige Konstellationen verdienen besondere Aufmerksamkeit:

- ❖ Bei hoher Grippewahrscheinlichkeit sollte eine ambulant erworbene Pneumonie auch dann mit Oseltamivir behandelt werden, wenn seit Symptombeginn mehr als 48 Stunden vergangen sind. Die Therapie sollte auch dann fortgesetzt werden, wenn der relativ wenig empfindliche Antigenschnelltest negativ ausfiel, ein negatives PCR-Testergebnis erlaubt hingegen das Absetzen der Antiinfluenza-behandlung. Wegen der hohen Rate bakterieller Super-

infektionen sollten Ceftriaxon und Vancomycin oder Linezolid (gegen methicillinresistente *Staph. aureus* [MRSA]) verabreicht werden, ausser wenn eine gute Sputumprobe in der Gramfärbung keine Hinweise auf eine bakterielle Infektion ergibt.

- ❖ Bei Patienten mit hohem Risiko für *Staph. aureus* (z.B. unter Glukokortikoiden oder mit Influenza) sollte zur Abdeckung von MRSA Vancomycin oder Linezolid verabreicht werden.
- ❖ Kommt *P. aeruginosa* als Ursache in Betracht (z.B. bei Pat. mit COPD oder Bronchiektasen), sollte vor allem bei Glukokortikoid- oder immunsuppressiver Therapie ein antipseudomonales Betalaktam oder Carbapenem eingesetzt werden.

Nach der initialen empirischen Therapie sollte die Behandlung auf die ursächlichen Erreger und ihre Resistenzmuster zugeschnitten werden.

**Wie lange soll die antibiotische Therapie dauern?**

In den Anfangszeiten der Antibiotika wurde meist für 5 Tage behandelt, später stieg die Behandlungsdauer auf 5 bis 7 Tage. Metaanalysen und prospektive Studien legen den Schluss nahe, dass kürzere Behandlungszeiten nicht mit schlechteren Outcomes assoziiert sind. Dennoch hat sich vielerorts eine Behandlungsdauer von 10 bis 14 Tagen etabliert. Die Autoren plädieren jedoch für eine Beschränkung auf 5 bis 7 Tage, vor allem bei ambulanten Patienten, aber auch bei stationären Patienten mit promptem Ansprechen auf die Therapie.

### Im Text erwähnte Medikamente

Amoxicillin	Clamoxyl® oder Generika
Azithromycin	Zithromax® oder Generika
Cefepim	Cefepim OrPha®, Cefepim Sandoz®
Cefotaxim	in der Schweiz nicht mehr im Handel
Ceftarolin	Zinforo®
Ceftriaxon	Rocephin® oder Generika
Co-Amoxiclav	Augmentin® oder Generika
Doxycyclin	Vibramycin® oder Generika
Imipenem + Cilastatin	Tienam®
Levofloxacin	Tavanic® oder Generika
Linezolid	Zyvoxid®
Moxifloxacin	Avalox® oder Generika
Meropenem	Meropenem® oder Generika
Oseltamivir	Tamiflu®
Piperacillin + Tazobactam	Tazobac® oder Generika
Vancomycin	Vancocin® oder Generika

Pneumonien, die durch Staph. aureus oder gramnegative Bazillen verursacht werden, verlaufen eher destruktiv und rufen wegen der Möglichkeit kleiner Lungenabszesse nach einer verlängerten Behandlungszeit mit spezifischen Antibiotika.

Spricht ein Patient mit ambulant erworbener Pneumonie nicht auf eine adäquat erscheinende Therapie an, soll man die Diagnose von Grund auf überdenken, anstatt einfach ein anderes Antibiotikum zu wählen.

Neben ihrer antibakteriellen Wirkung hemmen Makrolide auch wichtige intrazelluläre Signalwege und vermindern so die Produktion von inflammatorischen Zytokinen und die Expression von Adhäsionsmolekülen. Viele, aber nicht alle retrospektiven Studien haben gezeigt, dass das Hinzufügen eines Makrolids zu einem Betalaktam bei Pneumokokkenpneumonie oder bei ambulant erworbenen Pneumonien aller Ursachen die Morbidität und Mortalität verringert, was dieser Dämpfung der Entzündungsreaktion zugeschrieben wird. Auch Statine haben eine antiinflammatorische Wirkung. Entsprechend zeigten Beobachtungsstudien bei Patienten, die bei Diagnose der Pneumonie unter Statinbehandlung standen, bessere Verläufe, obwohl sie mehr koronare Begleiterkrankungen aufwiesen. Weder für Makrolide noch für Statine gibt es aber zurzeit randomisierte Studien zu den antiinflammatorischen Effekten bei ambulant erworbener Pneumonie. ❖

#### Halid Bas

Musher DM et al.: Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014; 371: 1619–1628.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel.