

# ***Ambulant erworbene Pneumonie***

**Günter Weiss**

**Universitätsklinik für Innere Medizin II**

**Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie, Pneumologie**

**Medizinische Universität, Innsbruck**



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT  
INNSBRUCK



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

Typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression	
<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Neutropenie (&lt; 1000/<math>\mu</math>L Neutrophile)</li> <li>2) Iatrogen-medikamentöse Immunsuppression (z.B. systemische Steroide)</li> <li>3) Transplantation solider Organe</li> <li>4) Stammzelltransplantation</li> <li>5) HIV-Infektion bzw. AIDS</li> <li>6) Antikörpermangelsyndrome</li> <li>7) Angeborene Immundefekte</li> </ul>	<p>Diabetes  Dialyse—schwere NI  Cirrhosis hepatis (Child B/C)  Herzinsuffizienz-CMP  Onkolog. Erkrankung  Hohes Alter- Immunosenescence</p>

# Ambulant erworbene Pneumonie (CAP)

**Inzidenz:** ca. 200- 500 Pneumonien/100 000 Einwohner pro Jahr

Personen über 65 a  $> 1000/100\ 000$  (1%/a)

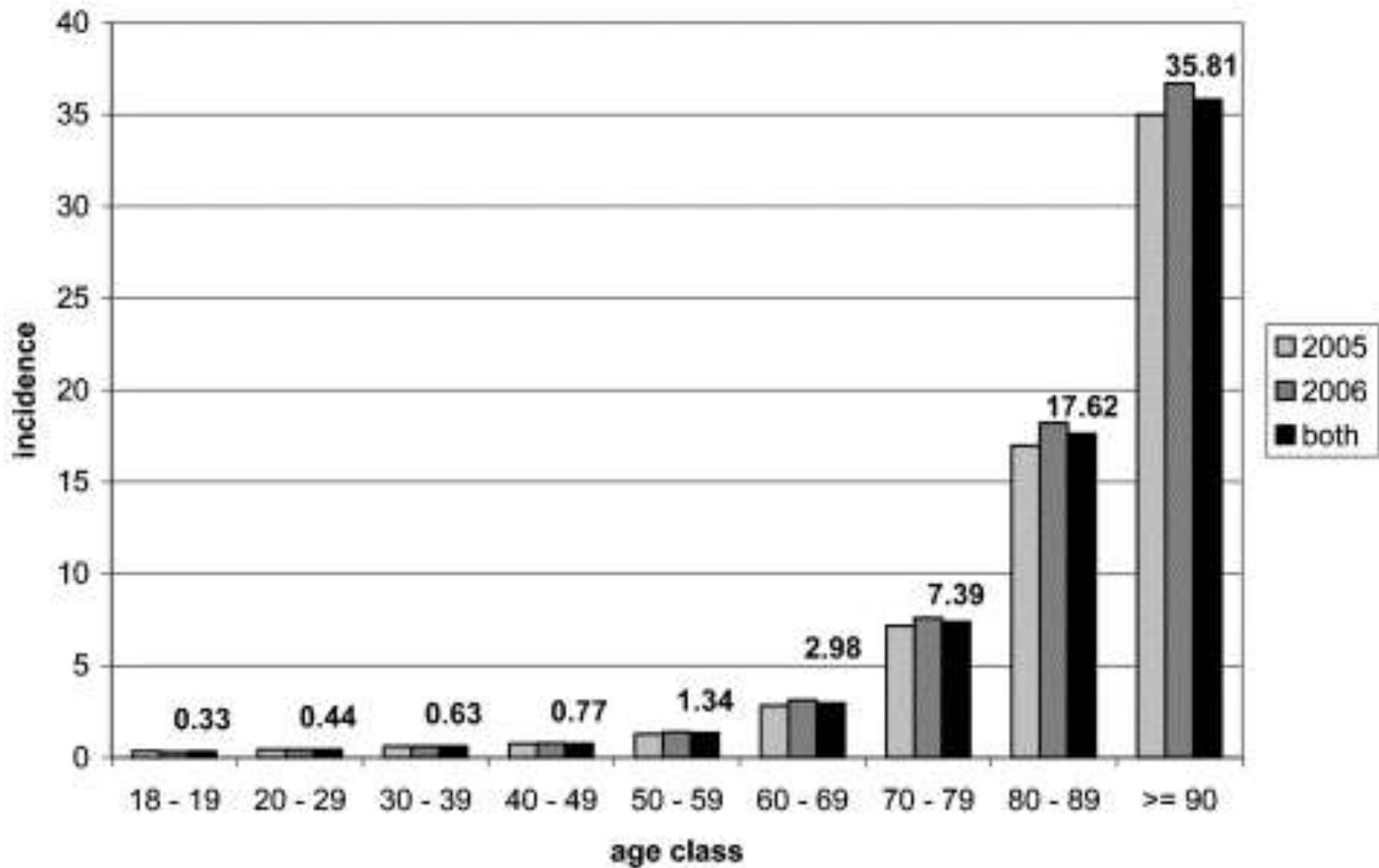
davon ca. 25% - 80 % (v.a. über 65a) Hospitalisierungen

Mortalität: bei hospitalisierten Pat. 5-20%

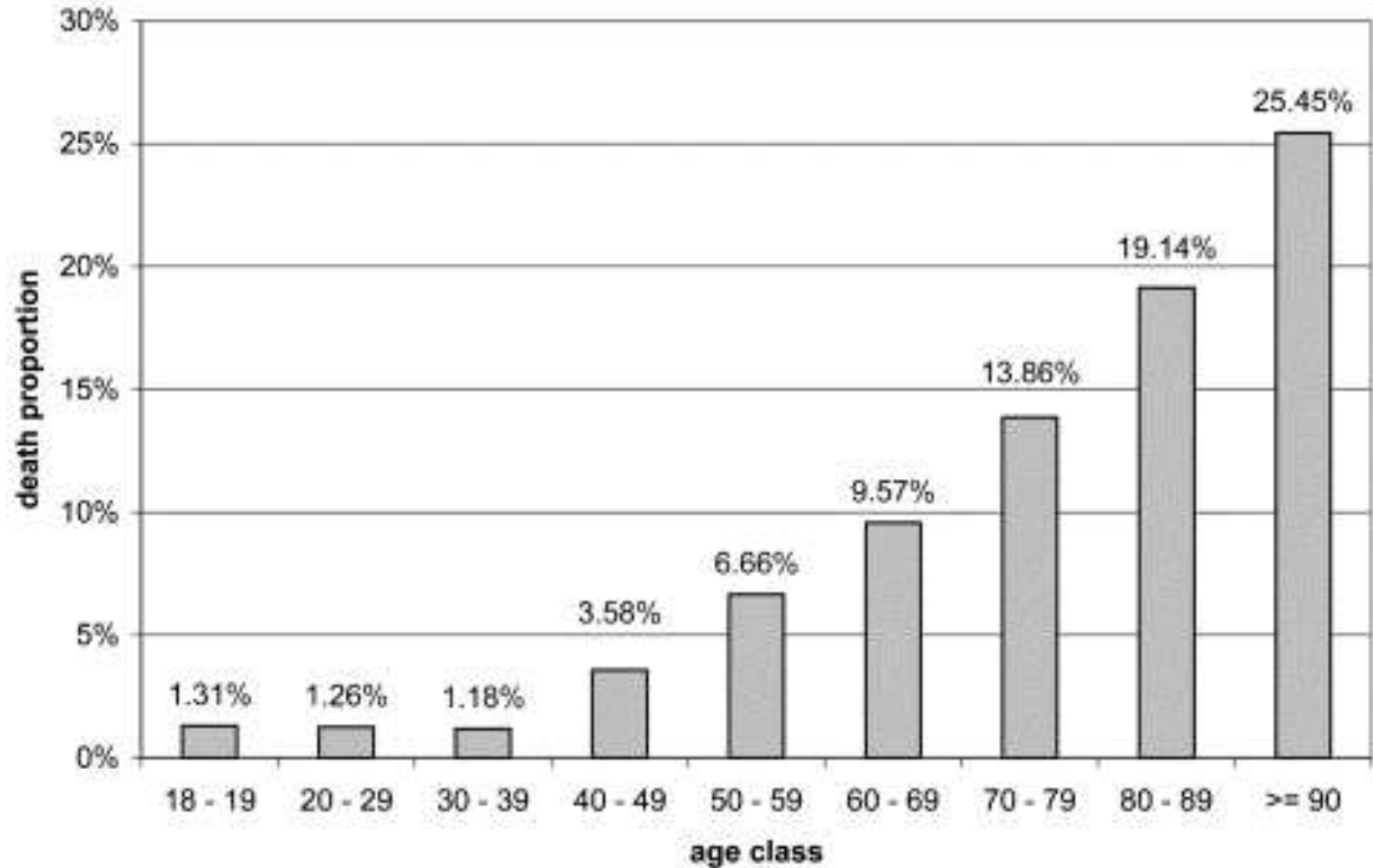
bei nicht hospitalisierten Pat  $< 1-2\ %$

**Häufigste tödlich verlaufende Infektionskrankheit in A**

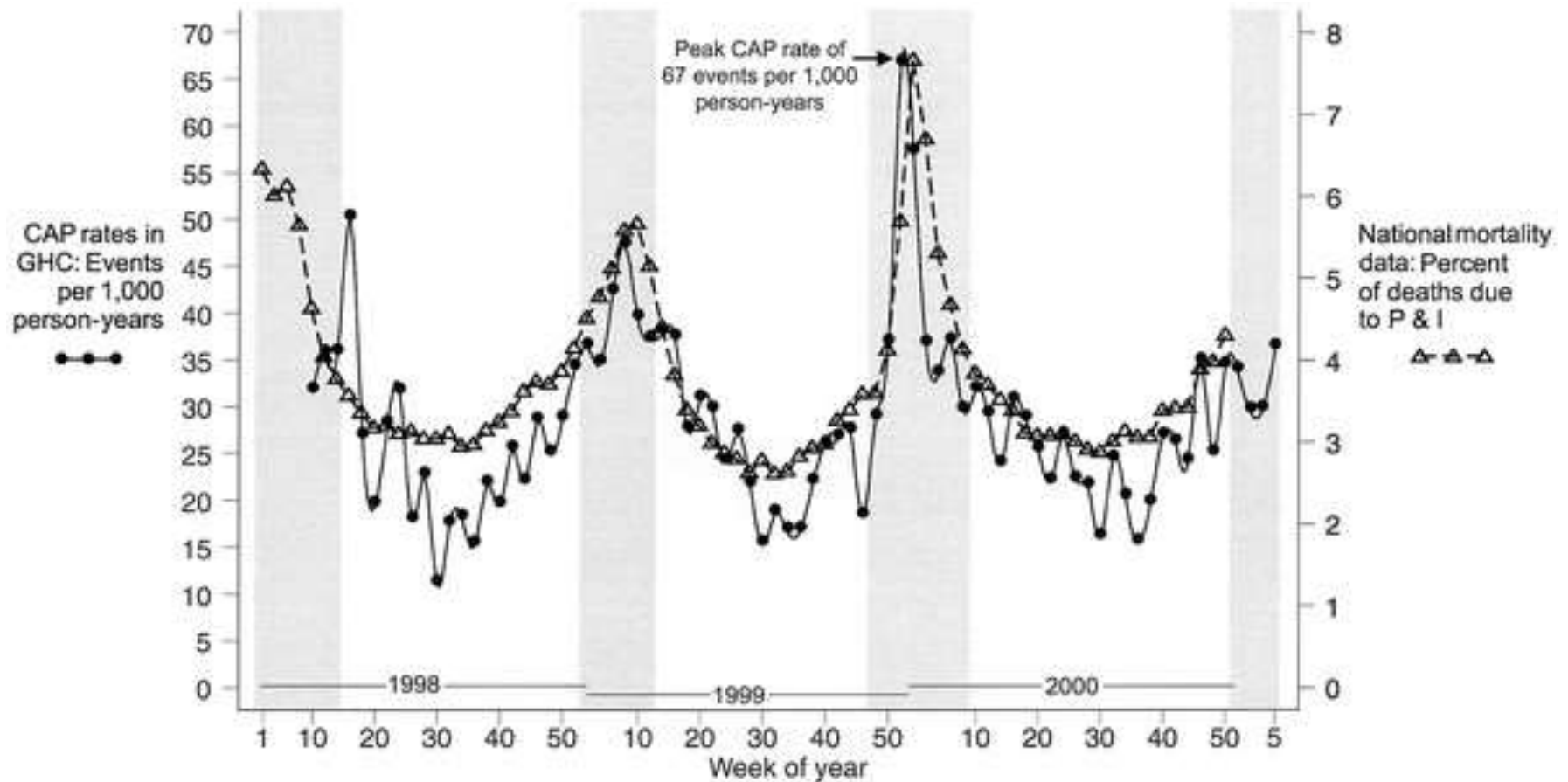
## Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pneumonien /1000 Einwohner/Jahr in D



# Pneumonieassoz. Mortalität in D



# Saisonale Verteilung der CAP-Häufung- Coinzidenz mit Zunahme der Mortalität



# Österr. retrospektive CAP Studie Mortalität

		Alter			
		< 65		>=65	
		N	%	N	%
Tod im KH	Ja	29	5,0%	170	12,7%
	Nein	552	95,0%	1166	87,3%

Der Anteil der im Krankenhaus verstorbenen Patienten ist in der älteren Gruppe signifikant höher ( $\chi^2$   $p < 0.001$ ).

# Mortalität nach Pflegestufe

		Pflege					
		1		2		3	
		N	%	N	%	N	%
Tod im KH	Ja	16	2,7%	68	10,2%	110	18,1%
	Nein	587	97,3%	600	89,8%	498	81,9%

Der Anteil der im Krankenhaus verstorbenen Patienten steigt mit der Pflegestufe signifikant an ( $\chi^2$   $p < 0.001$ ).



# Mortalität und Pflegeheim

		kommt aus einem Pflegeheim			
		Ja		Nein	
		N	%	N	%
Tod im KH	Ja	51	16,9%	144	9,2%
	Nein	251	83,1%	1427	90,8%

# Häufigste Erreger bei CAP

*Streptococcus pneumoniae* (30-70%)

*Hämophilus influenzae* (häufiger bei SP Geimpften und Pat. mit Lungen-KH-  
- Forstner et al. J Infect. 2016)

*Staph. Aureus*

Enterobacteriaceae seltener

(*K. pneum.*, *E.coli* bei HI, DM)

*P. aerug.* bei COPD, Bronch-T)

Mykoplasmen

Chlamydien ?

Legionellen

**Viren** (Rhino, RS, Adeno, Parainfl., Influenza, Boca, MP..)

# Frequency of pathogens of CAP in Germany according to data from CAPNETZ. --D

Table 1 Frequency of pathogens of CAP in Germany according to data from CAPNETZ.

Frequency	Pathogen
very frequent (40 - 50 %)	<i>S. pneumoniae</i>
frequent (5 - 10 %)	<i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (GNEB) Respiratory viruses: RS-Virus, adenovirus, influenzavirus
rare (< 5 %)	<i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. pneumoniae</i>
about 20 - 25 %	etiology unknown

# Molekularbiologisch nachgewiesene Erreger– Pathogene?

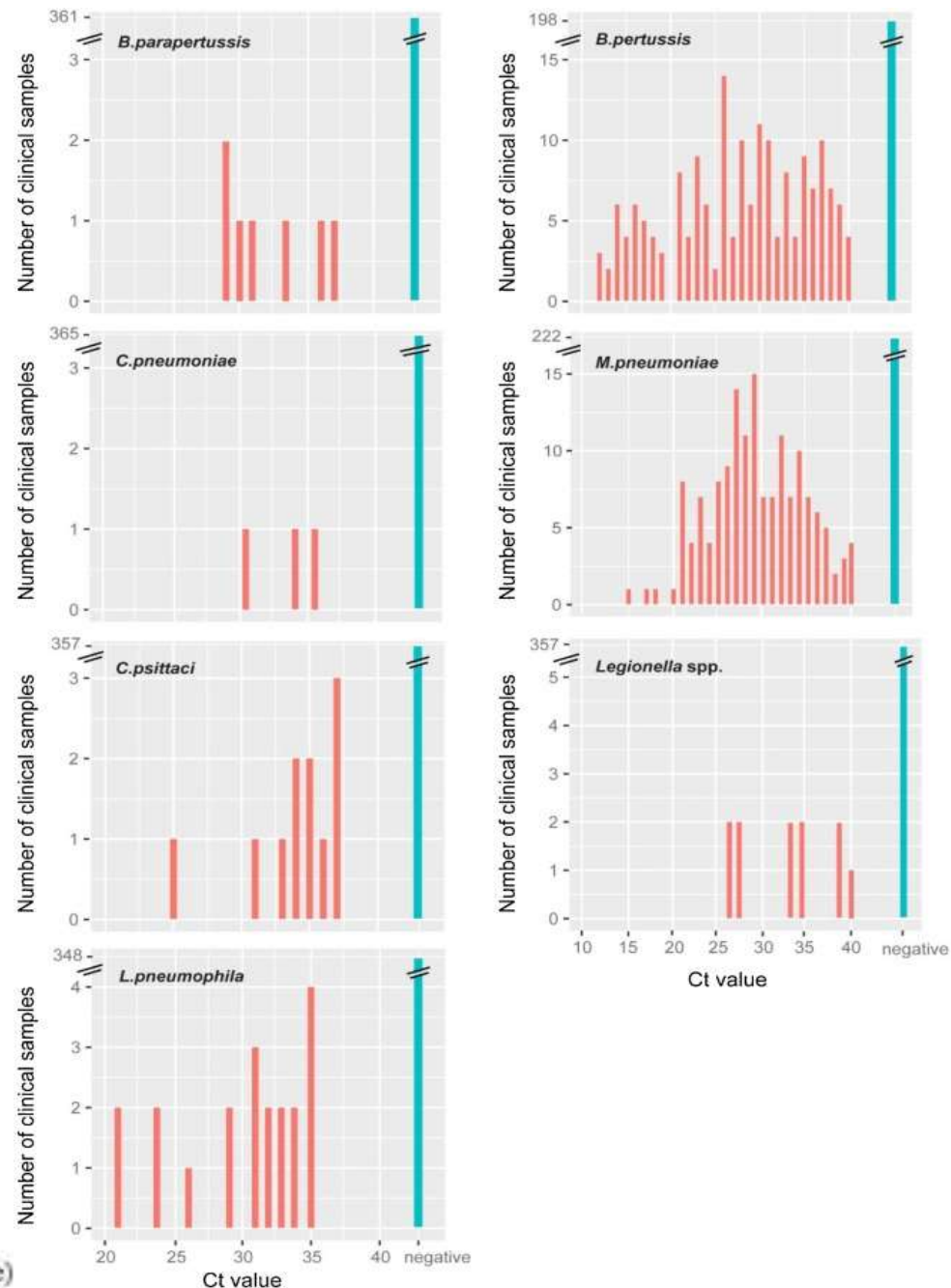
**Table 2. Pathogen Detection in Patients With Community-Acquired Pneumonia Using Molecular Methods (n = 323)**

Pathogen	N (%)
<b>Bacteria</b>	
Any bacteria	262 (81.1)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff where quantified	231 (71.5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	130 (40.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	115 (35.6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	44 (13.6)
<i>Escherichia coli</i>	37 (11.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (10.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (4.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (2.8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6 (1.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (0.9)
<i>Legionella pneumophila</i>	3 (0.9)
Non-pneumophila <i>Legionella</i> spp.	3 (0.9)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	2 (0.6)
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	0 (0)

<b>Virus</b>	
Any virus	98 (30.3)
Rhinovirus	41 (12.7)
Influenza	23 (7.1)
A	16 (5.0)
B	7 (2.2)
Parainfluenza virus	11 (3.4)
PIV-1	3 (0.9)
PIV-2	6 (1.9)
PIV-3	2 (0.6)
Coronavirus	9 (2.8)
HCoV-OC43	6 (1.9)
HCoV-NL63	2 (0.6)
HCoV-229E	1 (0.3)
HCoV-HKU1	0 (0)
Adenovirus	7 (2.2)
Respiratory syncytial virus	4 (1.2)
Human metapneumovirus	3 (0.9)
Any pathogen <sup>a</sup>	280 (86.7)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff for bacteria where quantified	263 (81.1)

Retrospective study, 368 clinical respiratory specimens, obtained from patients suffering from atypical pneumonia that have been tested negative for the presence of common agents of pneumonia by culture and viral PCR,

Wagner et al. Int J Med Microbiol 2018



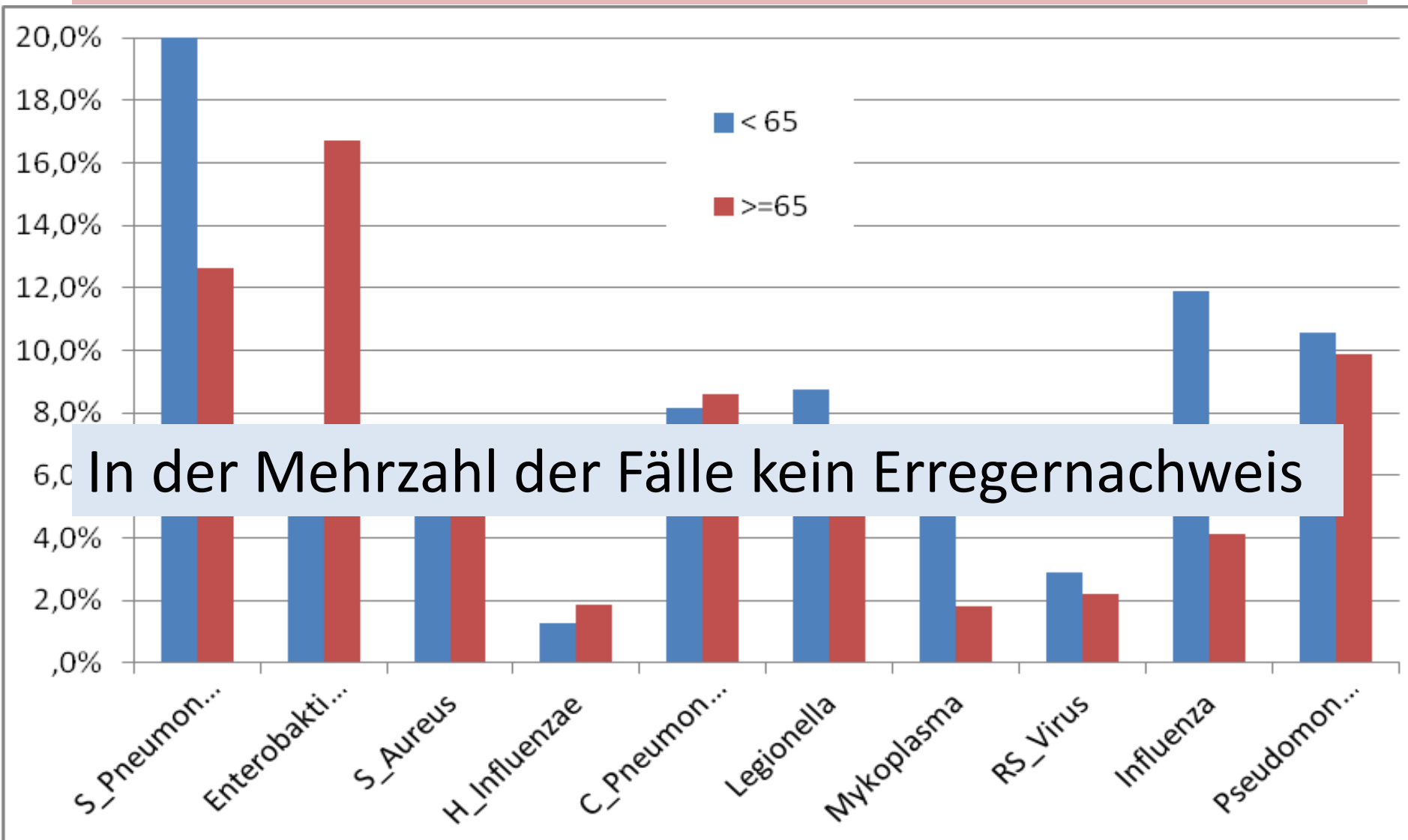
# Erregerspektrum bei älteren Patienten mit (H)CAP

**TABLE 5.** Microorganisms isolated in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP) (%). (Blank boxes indicate organism not sought)

Reference	n	Patients	SP	HI	LP	MC	SA	GNEB	MP	CS	CB	Virus	Influenza	Aspiration
El-Solh <i>et al.</i> [36]	57	≥80 years	14	7	9	4	7	17		2		2	2	
El-Solh <i>et al.</i> [36]	47	Home												
El-Solh <i>et al.</i> [36]	47	≥80 years	9	2	0	2	29	20		0		0		
		Nursing Home												
Fernandez-Sabé <i>et al.</i> [149]	305	≥80 years	23	5	1			3	0.7	0.3	0	8		10
		Home												
Flamaing 2003 [66]	165	≥80 years	3.6				1.2	4.2	0.6			30.9	26.1	
		Home & Nursing Home												
Gutierrez <i>et al.</i> [21]	136	≥75 years	19.1	0.7	1.5	0	0	6.6	2.2	3.7		3.7	2.2	
		Home												
Huang <i>et al.</i> [123]	126	≥60 years	2.4	14.3	0.8	0.8	2.4	12.7	7.1	6.3				
Jokinen <i>et al.</i> [42]	140	≥60 years Home	48	4		3			3	13		12	0	
Riquelme <i>et al.</i> [150]	101	≥65 years	18.8		3	1		3		8.9	5.9			
		Home												
Saito <i>et al.</i> [26]	114	≥65 years	28.	20.2	2.6	3.5	3.5	7.9	1.8	9.6	0.9	13.2		
		Home												
Zalacain 2003 [151]	503	≥65 years	19.5	5.4	3.8	0.6	1.6	4.4	2.0	2.6	2.2	1.2	0.6	
		Home & Nursing Home												
Range			2–48	2–20	0–9	0–4	7–29	3–20	0–7	2–13	0–6	0–31	0–26	

SP, *Streptococcus pneumoniae*; HI, *Haemophilus influenzae*; LP, *Legionella pneumophila*; MC, *Moraxella catarrhalis*; SA, *Staphylococcus aureus*; GNEB, *Gram-negative enteric bacilli*; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; CS, *Chlamydia species (all)*; CB, *Coxiella burnetii*.

# Spezielle Erreger nach Altersgruppe



# Pneumonie/ Risikofaktoren

- \* Störung des Schluckaktes (Apoplex), Regurg., Z.n. chir. Oropharynx, Bewußtseinsstörung **Anaerobier/S. aur.**
- \* DM, Nierenversagen, schwere Traumata **Staph. Aureus**
- \* C2-Anamnese, DM **Klebsiellen**
- \* strukturelle Lungenerkrankung **Pseudomonas**
- \* Kortison, Immunsuppr., schwere DM, Häm. System-EK **Legionellen, Pilz?**
- \* Immunsuppression, HIV, C2 **Mykobakterien**



# Pneumonie-Klinik

Husten, Fieber, oft anfangs wenig Auswurf

Schwere Allgemeinsymptome; Schmerzen (Pleuritis)

Hypotonie, Tachypnoe, Dyspnoe,

Verwirrtheit, Tachykardie, NSTEMI, SIRS

mitunter rapider KH-Beginn--aus völliger Gesundheit-

Fieber bis 40°C-- verdächtig für bakt. Erreger (Strept, Staph)

auch protrazierter Verlauf: oft atyp.- Erreger oder

Viruspneumonie mit <sup>c G. Weiss</sup> sek. bakterieller Infektion

# Diagnose

**Auskultation:**-diskutierter diagnostischer Wert;

DD: Pneumonie-Akute Bronchitis oft schwierig

„Eindringtiefe“ bis 5 cm;

falsch neg. Befund bei großem Thorax, Emphysem, mangelnder Kooperation; atyp. Erreger (man hört oft wenig-sieht viel -Rö)

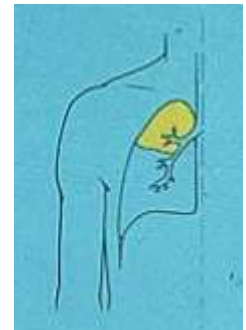
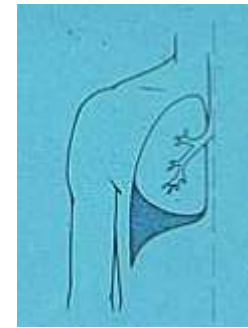
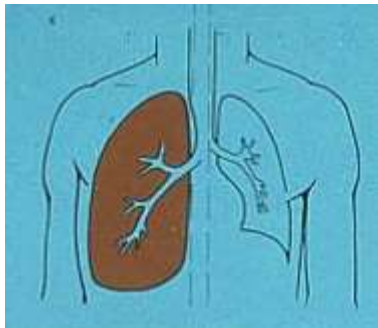
**Röntgen:** „GOLDSTANDARD“!?

aber: Röntgen hinkt oft nach!!

-anfangs mitunter Rö. neg oder „Peribronchitis“ (auch Immunsuppr.)

-Vergleich: Rö-CT: nur in 83% im CT gesicherte Pneumonie auch im Rö gesehen

bei Mykoplasmen/Viren: oft „interstitielles“ Bild



**Überblähung**

**Pneumothorax**

**Erguß**

**Konsolidation**

**Perk.**

hypersonor

hypersonor

gedämpft

gedämpft

**Ausk.**



**Broncho-  
phonie**



**Stimm-  
fremitus**



c G. Weiss

# Radiologische Verfahren—Goldstandard!?

Cave: Thorax-Röntgen bis zu 20% falsch negativ!!!—bei Verdacht—CT!

# Diff.-Diagnostik: Viren versus Bakterien

\* **Blutbild:** Leukozytose selten bei Viren (Ausnahme Herpesviren)

normale Leuko bei einigen Bakterien ( Tbc, Mykoplasmen)

Leukozytose: Bakterien (Strepto, Staph, Legionellen)

CAVE. VIELE RAUCHER HABEN MILDE LEUKOZYTOSTE!

Leukozytose unter Kortisontherapie!

\* **C-reaktives Protein:** niedrig bei Viren (cave akuter Beginn bakt.

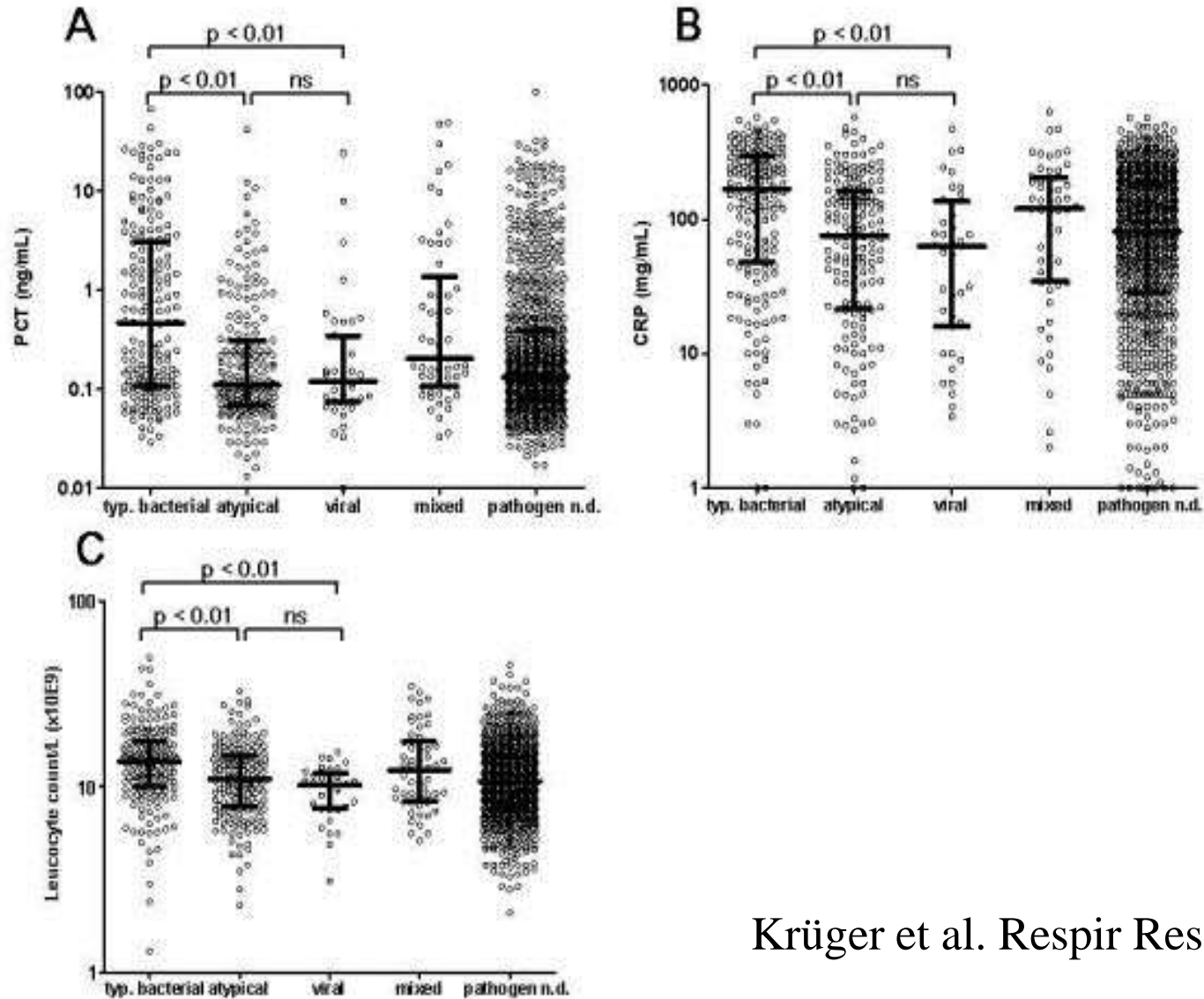
Infekte/ aber bereits Leukozytose)

moderat bei Mykoplasmen bzw. bei alten Patienten

hoch bei Bakterien, Legionellen;

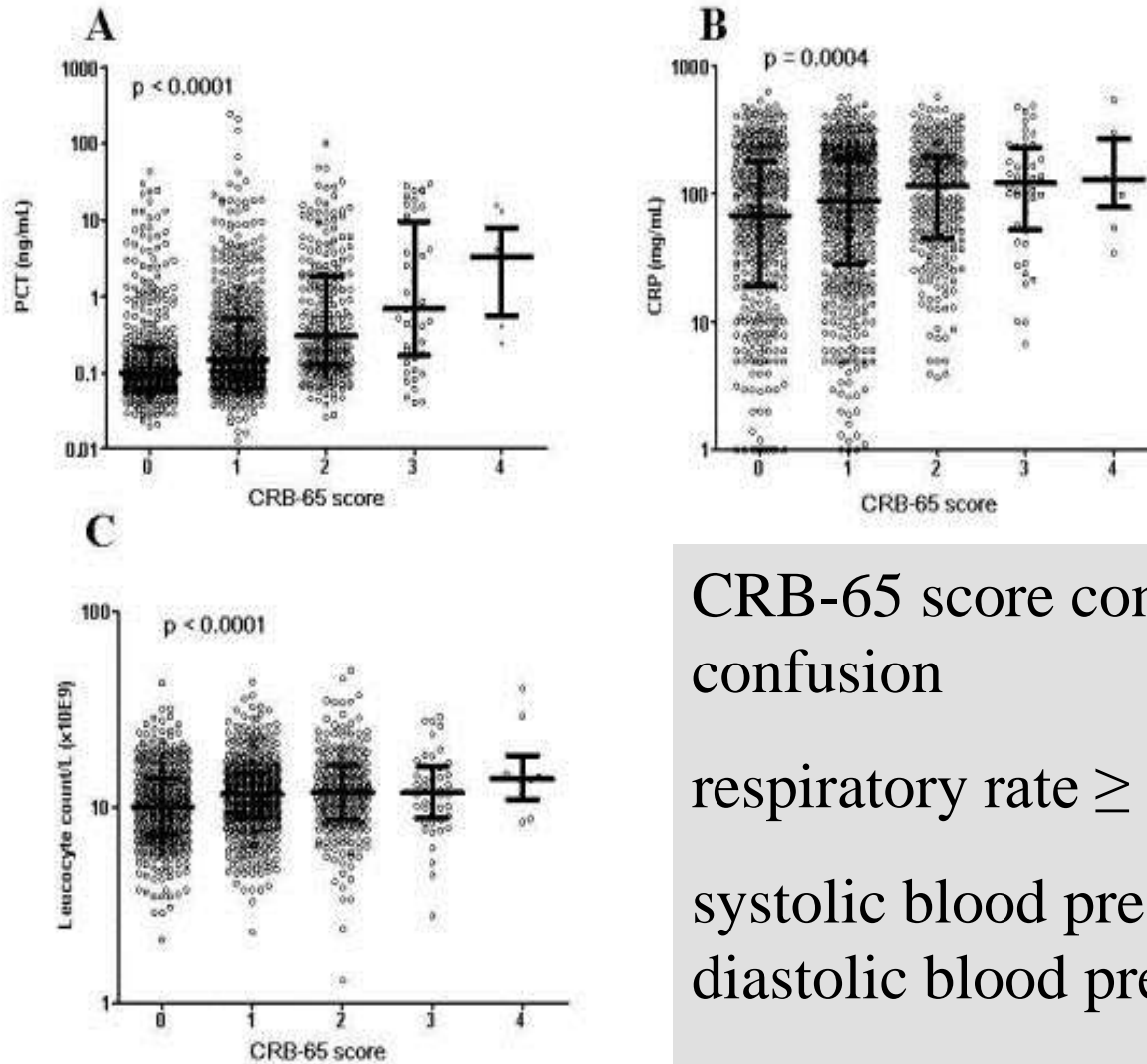
**AKTUPHASE-REAKTION** nimmt im Alter ab!  
c G. Weiss

# Leukocyten, CRP und PCT bei Pneumoniepatienten bei Aufnahme in Abhängigkeit des später isolierten Erregers



Krüger et al. Respir Res 2009

# Inflammationsparameter und Krankheitsschwere bei Pneumonie

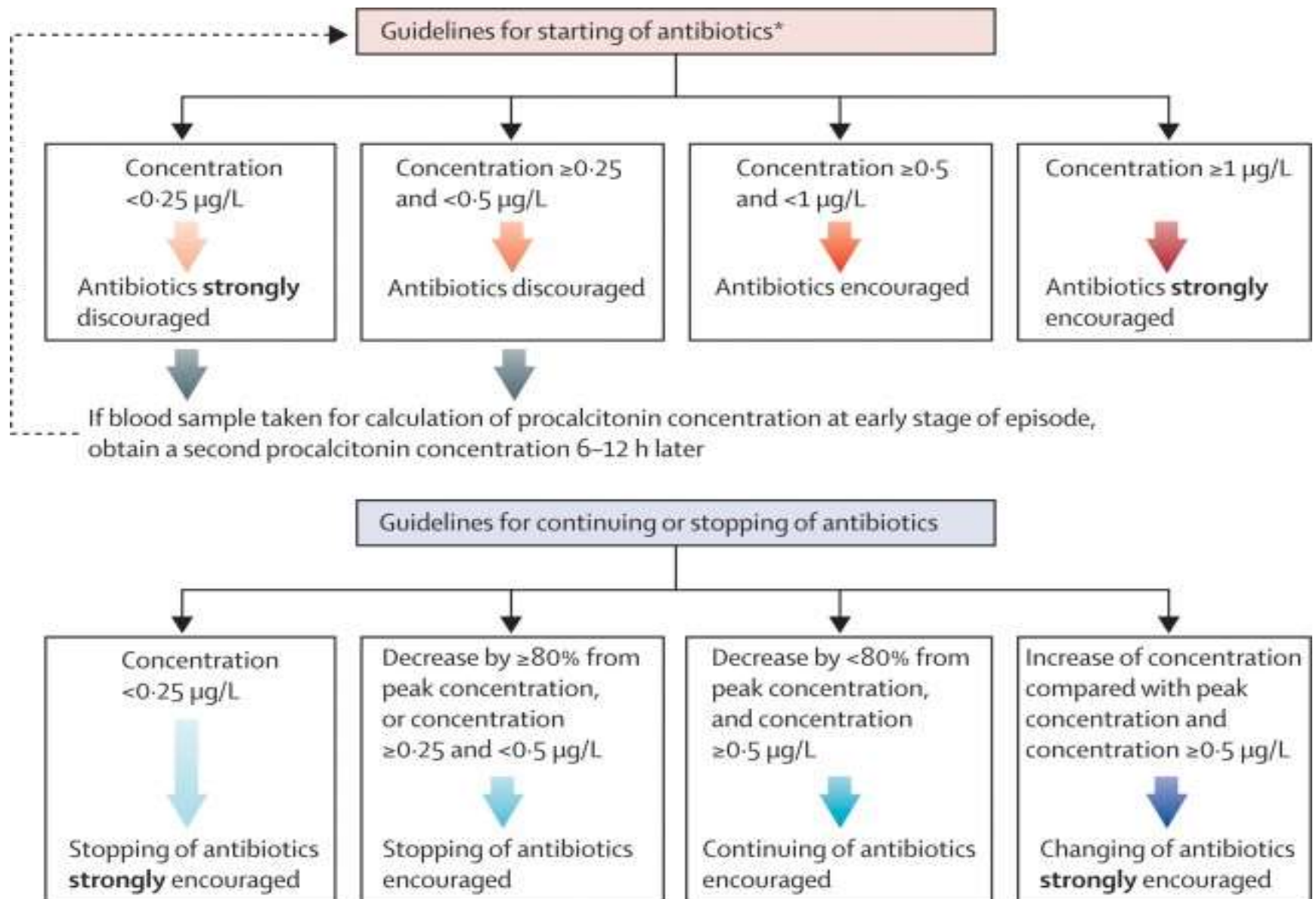


CRB-65 score consists of four variables:  
confusion

respiratory rate  $\geq 30/\text{min}$

systolic blood pressure  $< 90$  mm Hg or  
diastolic blood pressure  $\leq 60$  mmHg

age  $\geq 65$  years

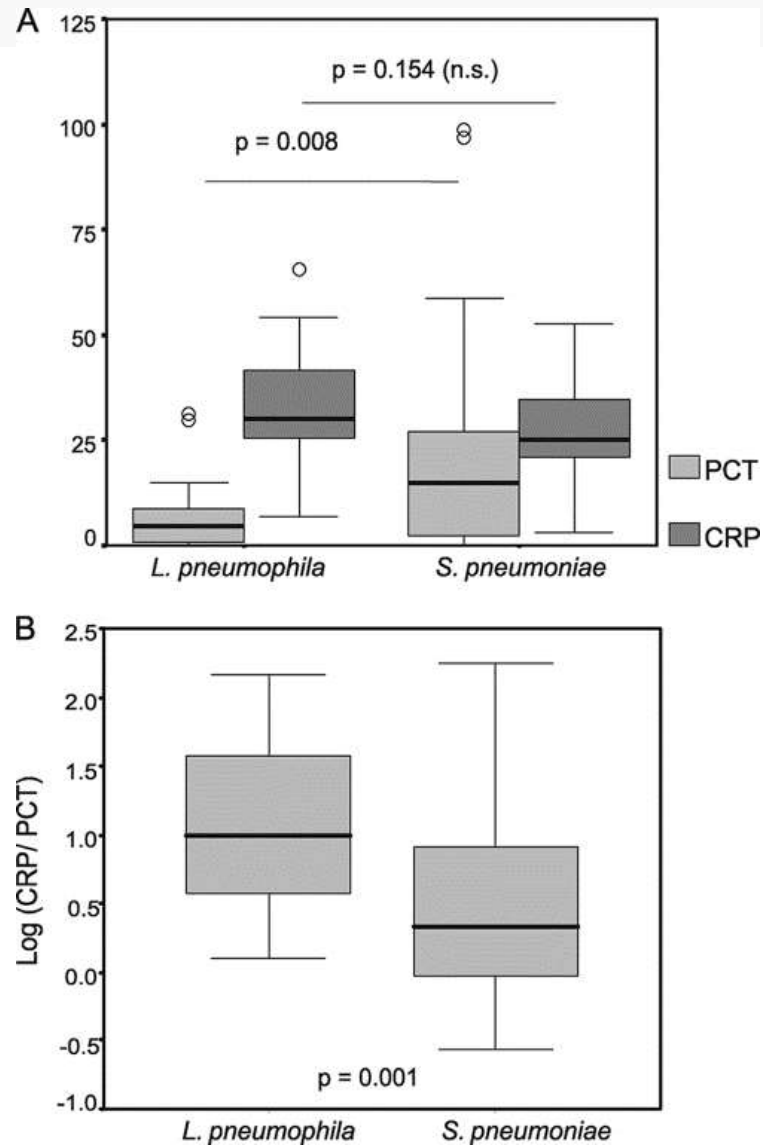


Boudama et al . Lancet 2010

c G. Weiss



# CAVE: Bei *L. pneum.* Infektion ist PCT oft normal



# Mikrobiologische Diagnoseverfahren

\* **Gram-Färbungen/Z-N vor Ort** (induziertes Sputum/Punktat/Blut) *meist auf KH beschränkt (v.a. NI)*

\* **mikrobiologische Kulturen vor Beginn der AB-Therapie!!!**

**BK!** (bei hohem Fieber, CRP)-prognostische Signifikanz

Sputum!!--frgl. klinischer Wert- wichtig für Epidem./Resistenzstatistik

Ergebnisdauer 2 Tage ; >50% produzieren kein Sputum bei Aufnahme!

für Initialtherapie nicht relevant!!-aber für Therapiemodifikation

praktisches Problem: PROBENTRANSPORT und –Abnahme

\* **Schnelltests:** Streptokokken Ag, Legionellen Ag im Harn ;  
Influenza in der Saison (PCR!),

\* **Serologie/PCR:** bei V.a. atyp. Erreger + Q-Fieber; für Viren wenig relevant!  
c G. Weiss  
Allerdings AK-Antworten oft verzögert- -Sensitivität 30-60%

# Erreger bei Pneumonie

		N	%
Erreger	Ja	487	24,9%
	Nein	884	45,2%
	nicht untersucht	585	29,9%
	Gesamt	1956	100,0%

# Pneumonie: Therapie ist (fast) immer empirisch

Diagnostik abhängig von Krankheitsschwere:

BK abnehmen—prognostische Signifikanz!

evt. Schnelltests— falls verfügbar; Legionellen , Streptokokken Ag; Influenza;

	Outpatient	Inpatient, low severity	Inpatient, no ICU, moderate severity	Inpatient, ICU, high severity
Sputum culture	None routinely	Yes	Yes	Yes
Blood culture	None routinely	None routinely	Yes	Yes
Legionella urinary antigen	None routinely	None routinely	Yes	Yes
Pneumococcal urinary antigen	None routinely	None routinely	Yes	Yes
Invasive respiratory tract sample culture	None routinely	None routinely	None routinely	Yes
Others	None routinely	None routinely	None routinely	Yes*

Prina et al .  
Lancet 2015

**Figure 1: Microbiological investigations**

ICU=intensive care unit. \*Others indicates fungal, tuberculosis cultures, PCR, specific serology, lung biopsy.

# Pneumonie-Klinik

Husten, Fieber, oft anfangs wenig Auswurf

Schwere Allgemeinsymptome; Schmerzen (Pleuritis)

Hypotonie, Tachypnoe, Dyspnoe, Sepsis

mitunter rapider KH-Beginn--aus völliger Gesundheit-  
Fieber bis 40°C-- verdächtig für bakt. Erreger  
(Strept, Staph)

auch protrahierter Verlauf: oft atyp.- Erreger oder  
Viruspneumonie mit sek. bakterieller Infektion

## Fallbeschreibung:

Pat. 28a, bisher gesund, plötzlich  
Fieber bis 41°C, Schüttelfrost,  
schwere Krankheitsgefühl, Husten

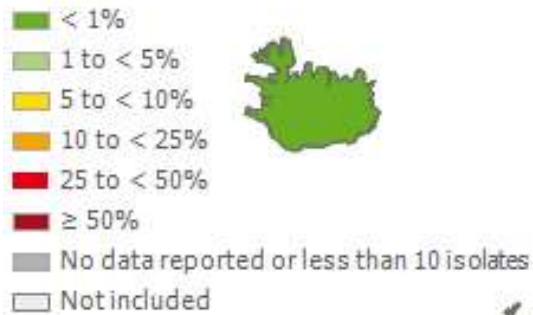
Labor: CRP 42 mg/dL, Leuko 29.000

Rö: Lobärpneumonie

Vermutungsdiagnose: Strept. pneum.

# Proportion of Penicillins Resistant (R) Streptococcus pneumoniae Isolates in Participating Countries in 2014

## Percentage resistance

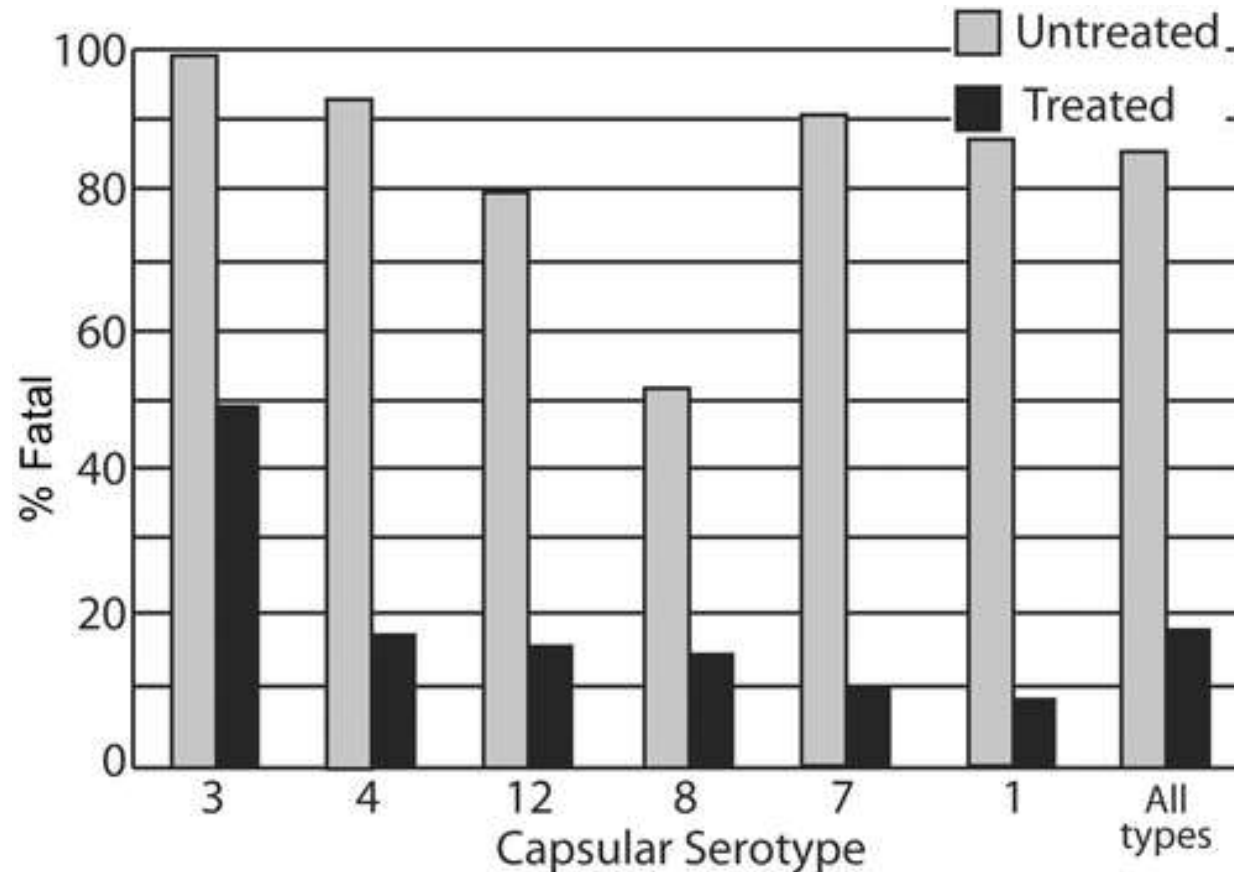


## De-eskalation bei Nachweis



THERAPIE: BETALAKTAME– PENICILLIN G (keine relevanten Resistenzen in A)– Alternativ—Ceph II bei Pen-Allergie oder Chinolon III-IV

# Sterblichkeit an schwerer Lungenentzündung mit Pneumokokken mit („treated“) und ohne („untreated“) Antibiotikatherapie





# Predictive and prognostic factors in patients with blood-culture-positive community-acquired pneumococcal pneumonia

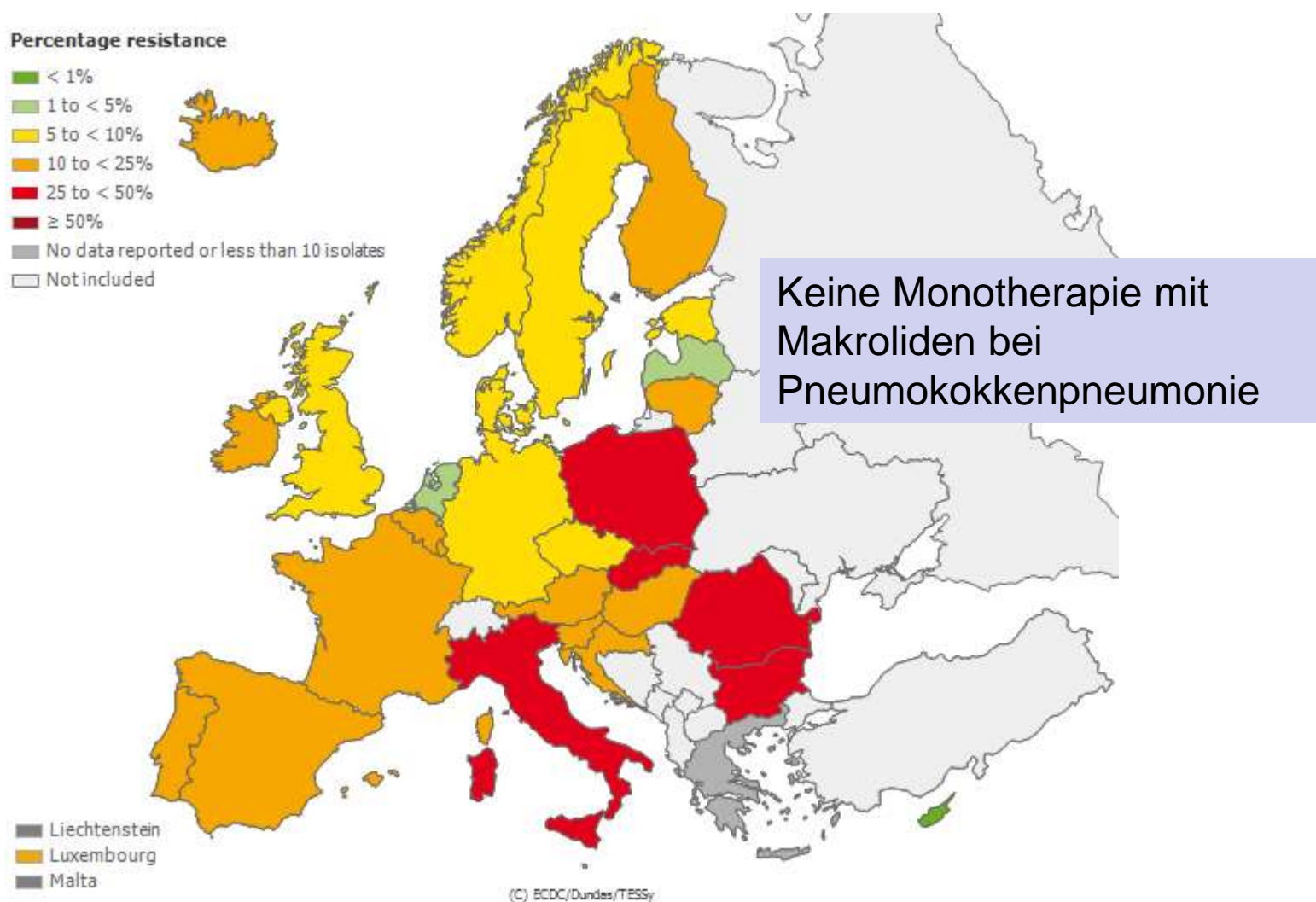
prospective, observational study from 1996 to 2013.

Of a total of 917 patients with pneumococcal CAP, 362 had blood-culture-positive pneumococcal pneumonia (BCPPP; **39%**).

High C-reactive protein (CRP) ( $\geq 20 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ), pleural effusion and multilobar involvement were independently associated with bacteraemic CAP.

Despite the clinical differences, BCPBP showed **similar outcomes** to blood-culture-negative pneumococcal pneumonia (BCNPP).

# Proportion of Macrolides Resistant (R+I) Streptococcus pneumoniae Isolates in Participating Countries in 2014



# Pathogenesis of Bacterial Coinfection in Influenza

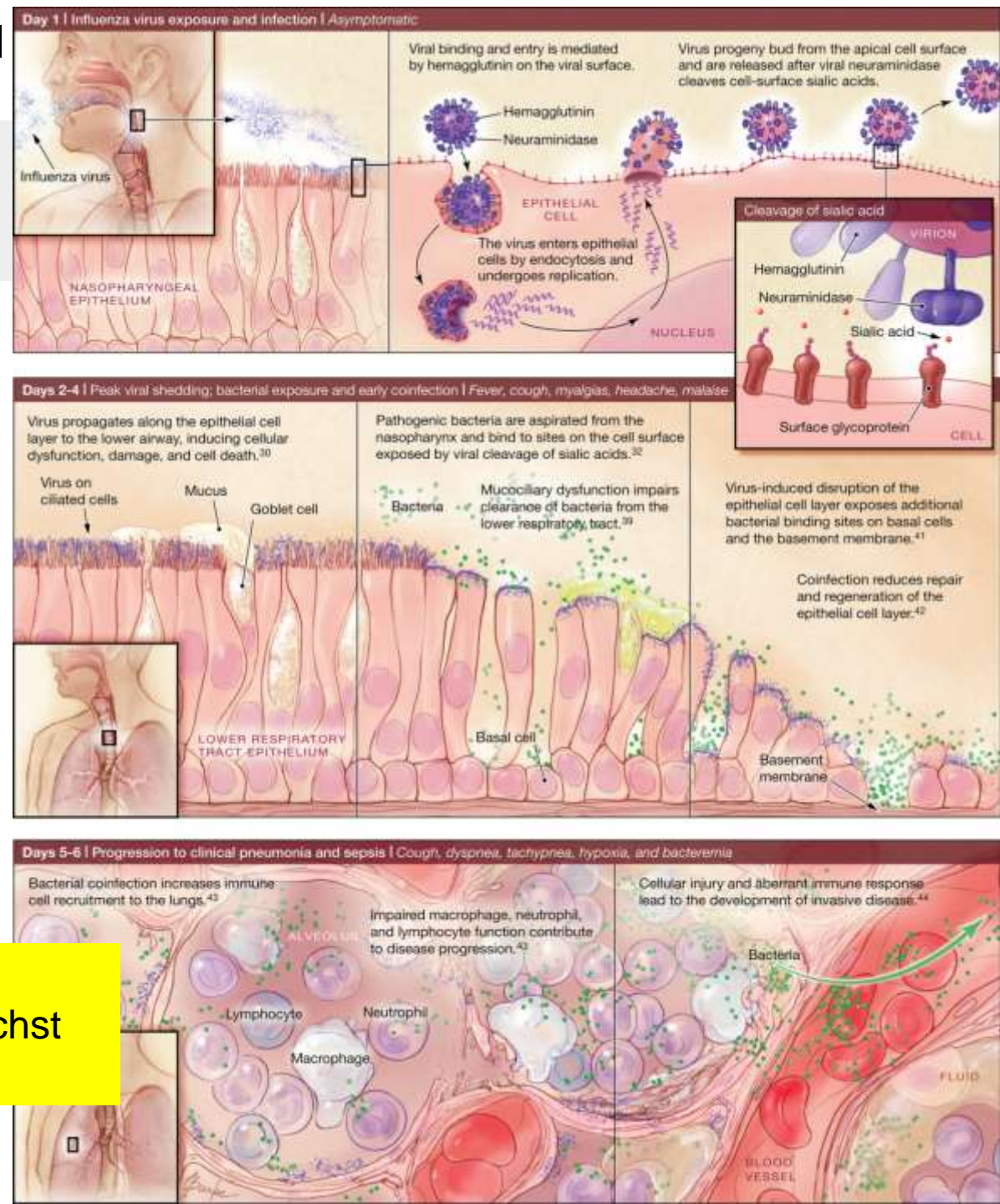
Protrahierter Krankheitsverlauf mit Husten und subfebrilen Temperaturen oder durchgemachte Influenza

Fieberanstieg nach einigen Tagen, Verschlechterung der respiratorischen Situation

v.a. bakterielle Superinfektion- meist oropharyng. Flora

**INFLUENZA:**  
Neuraminidasehemmer möglichst innerhalb von 24 Stunden

JAMA. 2013;309(3):275-282.

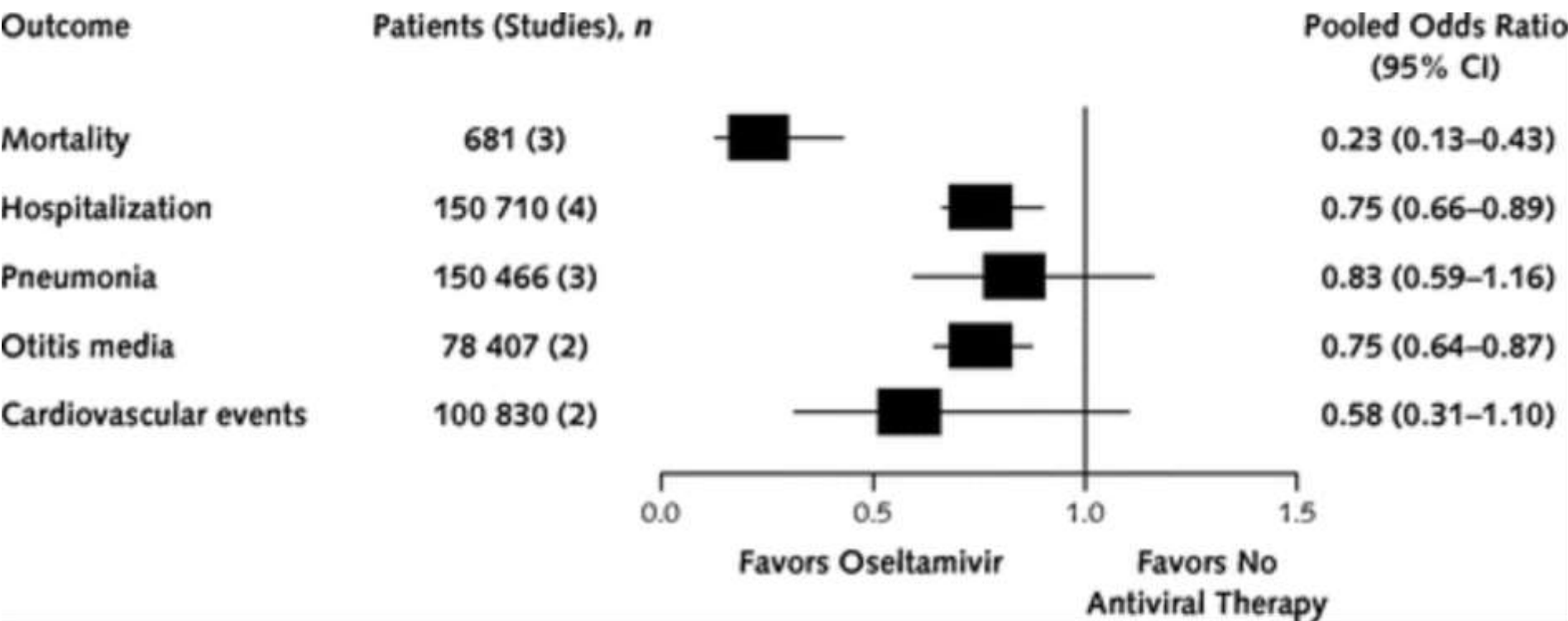


# Neuraminidase-Inhibitoren—bei Hospitalisierung auch später Beginn indiziert

## Observationsstudien

- 327 Patienten in Kanada (mittleres Alter 77a); 71% behandelt; red. Mortalität (OR 0.21; P=0.03) *CID 45; 1568; 2007*
- keine Effekt auf Mortalität bei brasilianischen Patienten mit Infl.A/H1N1v *MMWR Oct 2009*
- Hongkong: 356 hospitalisierte Pat, 70.2 J—Mortalitätsreduktion (OR 0,26; p=0.001) *CID 46:1323; 2008*
- Thailand, 445 hosp. Patienten, 22 J, Oseltamivir-Mortalitäts-reduktion (OR 0,11, CI 0.04-035) *PLOS One 2009; 4; e6051*
- bei intensivpflichtigen Patienten in Mexiko (n=58, 44J) nach Ausschluß der Frühmortalität (innerhalb von 48h)— Reduktion der Mortalität durch Behandlung *JAMA 302,1880; 2009*
- USA-neue Grippe. Oseltamivirbehandlung innerhalb von 2 Tagen—weniger ICU Aufnahme und Mortalität (p< 0.05) als mit später Behandlung *NEJM 361; 1935; 2009*

# Random-effects meta-analysis of oral oseltamivir versus no antiviral therapy based on studies that provided adjusted effect measures.





## Fallbeschreibung:

Pat. 35a, Fieber bis 37,5-39°C, Husten und Auswurf seit einigen Tagen;

Labor: CRP 6 mg/dL, Leuko 9.000;

Röntgen: Bronchopneumonie

Vermutungsdiagnose: atypische Pneumonie  
(Mykoplasmen, Viren,...)

# Inzidenz der atypischen Pneumonien bei CAP

**Table 1. Incidence of atypical pathogens in community-acquired pneumonia (CAP).**

Measure	Globally	North America	Europe	Latin America	Asia and/or Africa
No. of patients with CAP	4337	3302	501	331	203
No. of patients with atypical organisms	975	724	140	71	40
Incidence, %					
Atypical organisms	22	22	28	21	20
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12	11	15	13	12
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	7	8	7	?	5
<i>Legionella pneumophila</i>	5	4	9	3	6

**NOTE.** Data are from specimens obtained in 1996–2004. Adapted from [33], with permission from the American Thoracic Society.

Bartlett; CID 2008:47

# Mykoplasma pneumoniae-Krankheitsbilder

- Pneumonie, Tracheobronchitis, Pharyngitis
- bei ambulant erworbene Pneumonien (ca. 10-15%) bei Jugendlichen und Kindern deutlich höherer Anteil (bis 40%)
- „Epidemien“—Häufung alle 4-7 Jahre— v.a Spätsommer/Herbst
- Tröpfcheninfektion-enger Kontakt!
- mitunter Keimpersistenz
- Begleitphänomene—über Bildung von Kälteagglutininen
  - Raynaud Symptomatik, hämolyt. Anämie, ITP, Erythema exsudativum multiforme (laut Literatur bis 7% ???)

Myokarditis, Arthralgien



# Mykoplasmenpneumonie

bei über 50% multilobuläre, interstitielle Infiltrate; v.a. Unterlappen  
AUSKULTATIONSBEFUNDE oft negativ, Epidemien, jüngere Patienten!

# Raynaud's Phänomen bei Mykoplasmen Infektionen

# Chlamydia pneumoniae



E, elementary body; om, outer membrane; R, reticulate body; *arrowhead*, small electron-dense bodies of undetermined function

## obligat intrazelluläre Erreger- einzigartiger Entwicklungszyklus:

\* Elementarkörperchen, kaum stoffwechselaktiv, enthalten LPS

Als wirkliches Pathogen umstritten – evt. innocent by-stander, impact auf Microflora/-biota/- lokale Immunität

\* Aufnahme über rezeptorabh. Endozytose in Wirtszelle

\* innerhalb von 8 h entstehen metabolisch aktive Retikularkörperchen- rasche Vermehrung innerhalb der Vakuloen (bis 1000)

\* aus RK entstehen dann wieder EK - Ruptur der Wirtszelle - EK in Nachbarzellen

# Chlamydia psittaci

Klinik: asymptomatisch

unspezifische grippale Verläufe und schwerste Pneumonien:

- Pulmonale Verläufe:
  - Röntgen: interstitielle Infiltrate
- systemische Verläufe
  - Plötzliches Fieber, Dyspnoe, Husten, pleuritische Schmerzen, Myalgien, Arthralgien, Hepatomegalie
  - Endo-, Myocarditis, Exantheme, Pancreatitis, Hepatitis, Thrombosen, meningeale Zeichen
  - Unbehandelt oft letal

# AB zur Therapie der CAP mit intrazellulären/atypischen Erregern

Substanzen	Gram-pos	Gram-neg	atyp. Erreger
<b>Makrolide</b> (Clarithromycin, Erythromycin, Azithromycin, Roxithromycin)	+/++	(+)	++
<b>Neue Ketolide</b>	++	+	++
<b>Tetracycline</b> (Doxycyclin)	+/++	+	++
<b>Chinolone II-IV</b> (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	+/++	++	++

BETALAKTAME SIND WIRKSUNGSLOS

## A. S. männl. 40a

**Leitsymptom:** Durchfall, Fieber bis 41°C, Kollaps, Schwäche. Beginn vor 5 Tagen.

**Anamnese** : Pat. wird vom HA mit der Rettung bei Z.n. rez. Kollaps im Rahmen eines Infekts unklarer Genese an der NFA vorgestellt, seit sechs Tagen Infektionssymptomatik ("glasige Augen, Schweißausbrüche,, Husten), nunmehr mit Diarrhoe in den letzten 2-3 Tagen/Nächten,

**Prämedikation** : keine

Bek. Vorerkrankungen: lt. Pat. keine wesentlichen, Nikotinabusus

→ Leukozyten	20.7 G/l	( 4.0 - 10.0 )	( )=>
Erythrozyten	4.88 T/l	( 4.40 - 5.90 )	( * )
Hämoglobin	153 g/l	( 130 - 177 )	( * )
Hämatokrit	0.428 l/l	( 0.400 - 0.520 )	( * )
Thrombozyten	224 G/l	( 150 - 380 )	( * )

#### Differentialblutbild:

→ Segmentkern. Neutrophile	92.3 %	( 46.0 - 66.0 )	( )->
Lymphozyten	4.5 %	( 20.0 - 40.0 )	<-( )
Monozyten	3.0 %	( 2.0 - 10.0 )	( * )
Eosinophile	0.1 %	( 1.0 - 5.0 )	<-( )
Basophile	0.1 %	( 0.0 - 1.0 )	( * )

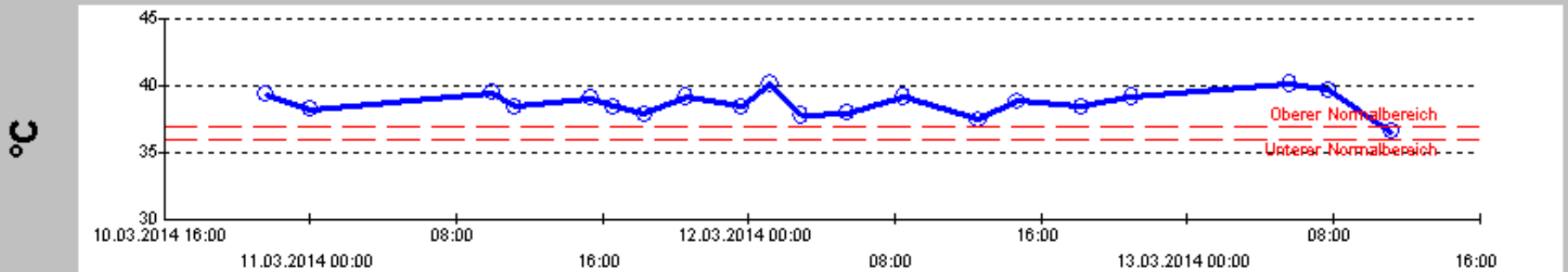
#### Autoimmun/Infektion:

C-reaktives Prot. (CRP)	39.21 mg/dl	( 0.00 - 0.70 )+	( )=>
Procalcitonin	0.52 ug/l	( 0.00 - 0.50 )+	( )->

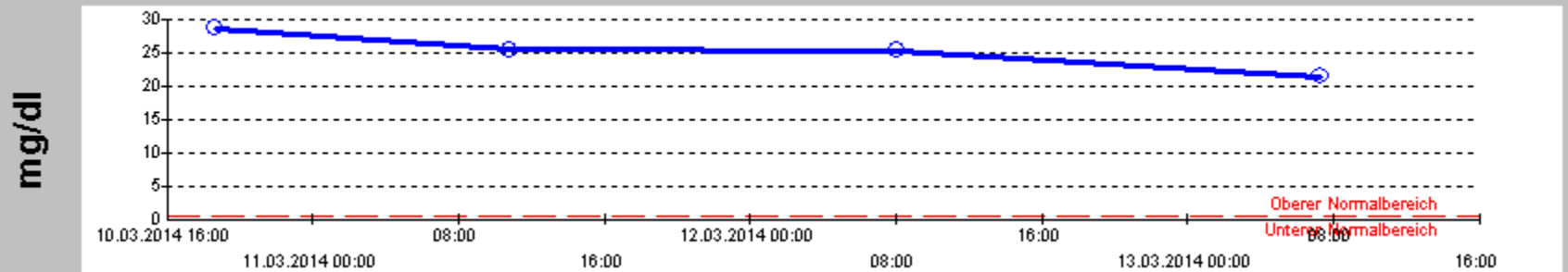
Harnstoff	60.3 mg/dl	( 18.0 - 55.0 )	( ) ->
→ Creatinin (enzym.-IDMS)	2.41 mg/dl	( 0.67 - 1.17 )	( ) ->
eGFR (MDRD-IDMS)	28 ml/min/1,73m <sup>2</sup>		
→ Natrium	128 mmol/l	( 133 - 145 )	<-( )
Kalium	4.2 mmol/l	( 3.3 - 4.5 )	( * )
Bilirubin gesamt	0.93 mg/dl	( 0.00 - 1.28 )	( * )
GOT (ASAT)	34 U/l	( 10 - 50 )	( * )
GPT (ALAT)	26 U/l	( 10 - 50 )	( * )
Gamma-GT	33 U/l	( 10 - 71 )	( * )
Creatinkinase (CK)	575 U/l	( 38 - 190 )	( ) ->
Alkalische Phosphatase	73 U/l	( 40 - 130 )	( * )
Lactat-Dehydrogenase(LDH)	184 U/l	( 100 - 250 )	( * )



## Temperatur



## C-reaktives Prot. (CRP)



## Infektionsserologie:

Legionella p. Serotyp 1 Ag

positiv

Streptococcus pneumoniae Ag

negativ

## Antibiotic selection for Legionella infection in adults

Antimicrobial agent	Dosing*
<b>Macrolides</b>	
Azithromycin	1 g for the first dose, then 500 mg orally or intravenously <sup>¶</sup> every 24 hours
Clarithromycin	500 mg orally or intravenously <sup>Δ</sup> every 12 hours
<b>Quinolones</b>	
Levofloxacin	750 mg orally or intravenously every 24 hours
Ciprofloxacin	400 mg intravenously every 8 hours
	750 mg orally every 12 hours
Ofloxacin	400 mg orally or intravenously every 12 hours
Moxifloxacin	400 mg orally every 24 hours
<b>Tetracyclines</b>	
Doxycycline	100 mg orally or intravenously every 12 hours
Minocycline	100 mg orally or intravenously every 12 hours
Tetracycline	500 mg orally or intravenously every 6 hours
Tigecycline	100 mg intravenously for the first dose, then 50 mg every 12 hours thereafter
<b>Other</b>	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160 mg (of the trimethoprim component) intravenously every 8 hours

\* Doses based on clinical experience and not on controlled trials.

¶ Intravenous form not available in some countries.

# Legionellen Therapie

Table 1. Comparison of the clinical outcome for patients with *Legionella* pneumonia treated with either levofloxacin or macrolides.

Variable	Fine score $\leq 3$				Fine score $\geq 4$				All patients			
	Macrolide (n = 54)	Lvfx (n = 114)	P	IR (95% CI)	Macrolide <sup>a</sup> (n = 11)	Lvfx (n = 29)	P	IR (95% CI)	Macrolide (n = 65)	Lvfx (n = 143)	P	IR (95% CI)
Duration of fever, mean days (95% CI)	4.7 (4.1–5.3)	4.5 (4.1–4.9)	.5	...	4.2 (2–6.4)	4.2 (3.2–5.2)	.9	...	4.6 (4–5.2)	4.4 (4–4.8)	.5	...
Experienced complications	0	0	...	...	3 (27.2)	1 (3.4)	.02	9 (0.8–79.3)	3 (4.6)	1 (0.6)	.08	7.6 (0.6–55.9)
Experienced cure	54 (100)	114 (100)	...	...	11 (100)	28 (96.5)	.5	1.0 (0.5–2.0)	65 (100)	142 (99.3)	.4	1.0 (0.7–1.3)
Experienced side effects	8 (14.8)	12 (10.5)	.4	1.4 (0.5–3.1)	2 (18)	3 (10.3)	.6	1.7 (0.2–7.5)	10 (15.3)	15 (10.4)	.3	1.4 (0.6–2.8)
Hospital stay, mean days (95% CI)	4.3 (3–5.6)	4 (3.7–4.3)	.6	...	11.3 (5.9–16.7)	5.5 (4.5–6.5)	.04	...	7.2 (4.6–9.8)	4.4 (4.1–4.7)	.03	...

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. IR, incidence ratio. Lvfx, levofloxacin.

<sup>a</sup> All patients were treated with clarithromycin.

allerdings ohne Rifampicin-Kombination!?

Clin Infect Dis. 2005 Mar 15;40(6):800-6.

# Kombinationstherapie

## Rifampicin plus Levofloxacin=kein Effekt

**Table 2. Clinical response of patients treated with either levofloxacin and rifampicin or levofloxacin alone.**

Variable	Lvfx and rifampicin (n = 45)	Lvfx alone (n = 45)	P	IR (95% CI)
Duration of fever, mean days (95% CI)	5.7 (4.7–6.7)	4.3 (3.7–4.9)	.03	...
Experienced cure	45 (100)	44 (97.7)	.3	1.0 (0.67–1.54)
Experienced complications	6 (13.3)	0 (0)	.01	...
Experienced side effects	9 (20)	5 (11)	.2	1.8 (0.60–5.37)
Hospital stay, mean days (95% CI)	8.9 (6.9–10.9)	5.4 (6.7–6.1)	.002	...

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. IR, incidence ratio; Lvfx, levofloxacin.

Clin Infect Dis. 2005 Mar 15;40(6):800-6.

Makrolide plus Rifampicin—Benefit??—Studien?

bei Immunosuppression: Makrolide + Chinolone empfohlen—Evidenz?

# Makrolide plus Rifampicin

Observational cohort study of 32 patients with confirmed *Legionella* pneumonia

11 received clarithromycin monotherapy

21 received combination therapy of clarithromycin with rifampicin.

Both groups had similar baseline characteristics and all patients were cured. Patients who received rifampicin had a 50% longer length of stay ( $P = 0.035$ ) and a trend towards higher bilirubin levels ( $P = 0.053$ ). Length of stay was directly correlated with the duration of rifampicin treatment ( $P = 0.001$ ).

Combination therapy of clarithromycin and rifampicin had no additional benefit compared with clarithromycin monotherapy.

Grau et al. Int J AA 2006

**LEGIONELLEN-THERAPIE: Levofloxacin /Moxifloxacin  
oder Azithomycin/Clariythromycin i.v.**

# KLINISCHE Verdachtsdiagnose!!!

typisch? atypisch? oder typisch atypisch? oder vielleicht  
doch atypisch typisch?

THERAPIE EMPIRISCH- PRÄEMPTIV?

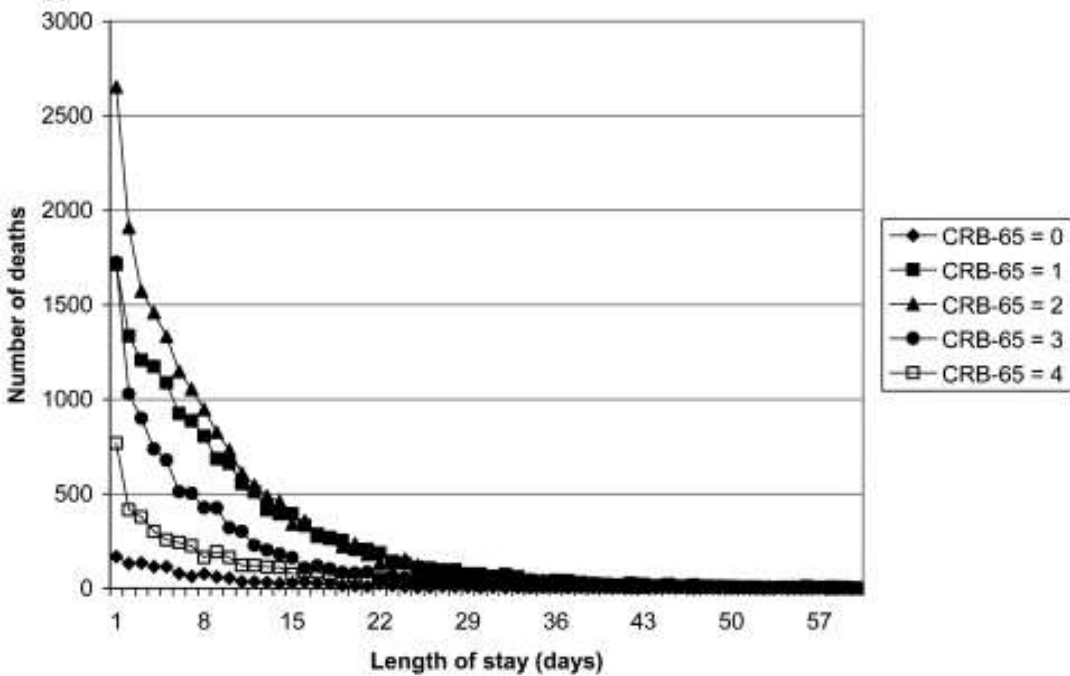
**Kriterien:** Klinik, Patientendisposition, Infektionsort, Erfahrung,  
Röntgen, Labor, Vortherapie, lokale Epidemiologie...

# CRB 65 / CURB 65 - Score

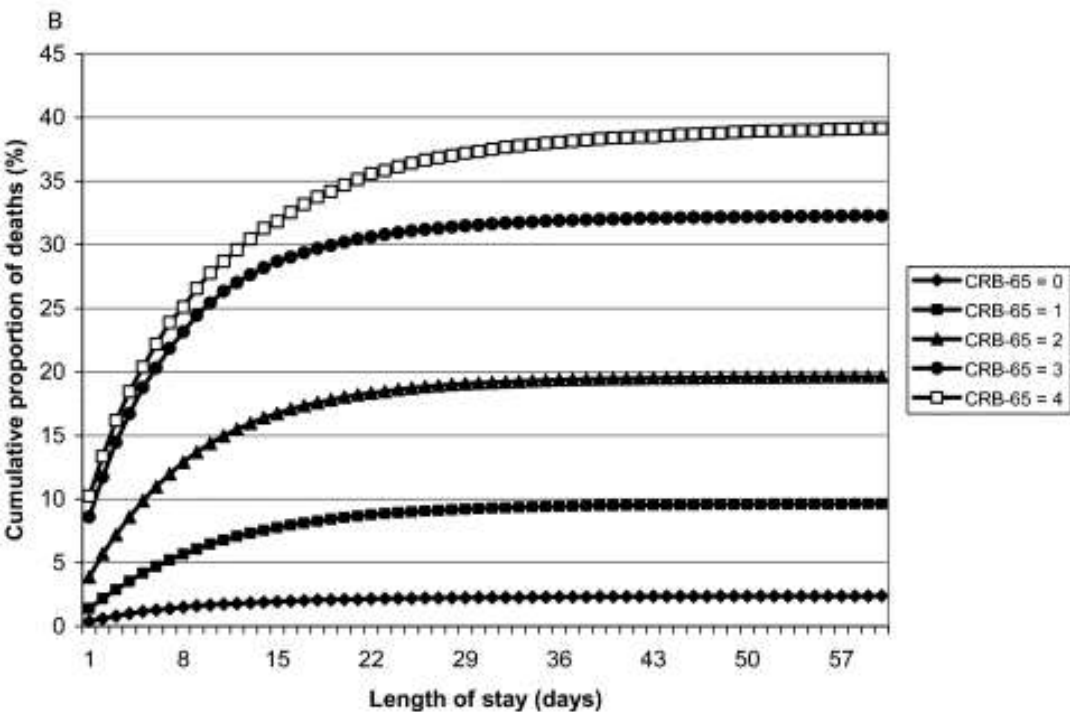
Parameter	Beschreibung	Punkte
<b>C</b>	Confusion (Pat. örtlich oder zeitlich verwirrt, bzw. Test)	1
<b>U</b>	Urea (BUN > 19mg/dl)	1
<b>R</b>	Respiratory Rate (Atemfrequenz $\geq 30$ /min)	1
<b>B</b>	Blood Pressure (diast. $\leq 60$ oder syst. $< 90$ mmHg)	1
<b>65</b>	Alter über 65 Jahre	1

Quelle: Lim WS et al, Thorax 2003





Mortalität in Abhängigkeit  
vom CRB-65 Score in D



Ewig et al. Thorax 2009

Neue SEPSIS Definition seit 2016—ersetzt SIRS

**quickSOFA** = Sequential [Sepsis related] Organ Failure Assessment Score

Verdacht/ Hinweis auf Infektion und

- **Verwirrtheit**
- **systolischer Blutdruck  $\leq 100$  mmHg**
- **Atemfrequenz  $> 22$ /min**

Wenn ein Patient  $\geq 2$  **positive Komponenten des qSOFA** aufweist, soll nach einem Organversagen gefahndet werden

# Zeichen des Organversagens

**Akute Enzephalopathie:** Eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium

**Arterielle Hypotension; Schock:** - Systolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg oder mittlerer arterieller Blutdruck  $\leq 70$  mmHg Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch eine andere Schockform zu erklären.

**SCHOCKINDEX:  $HF/systol. RR > 1$**

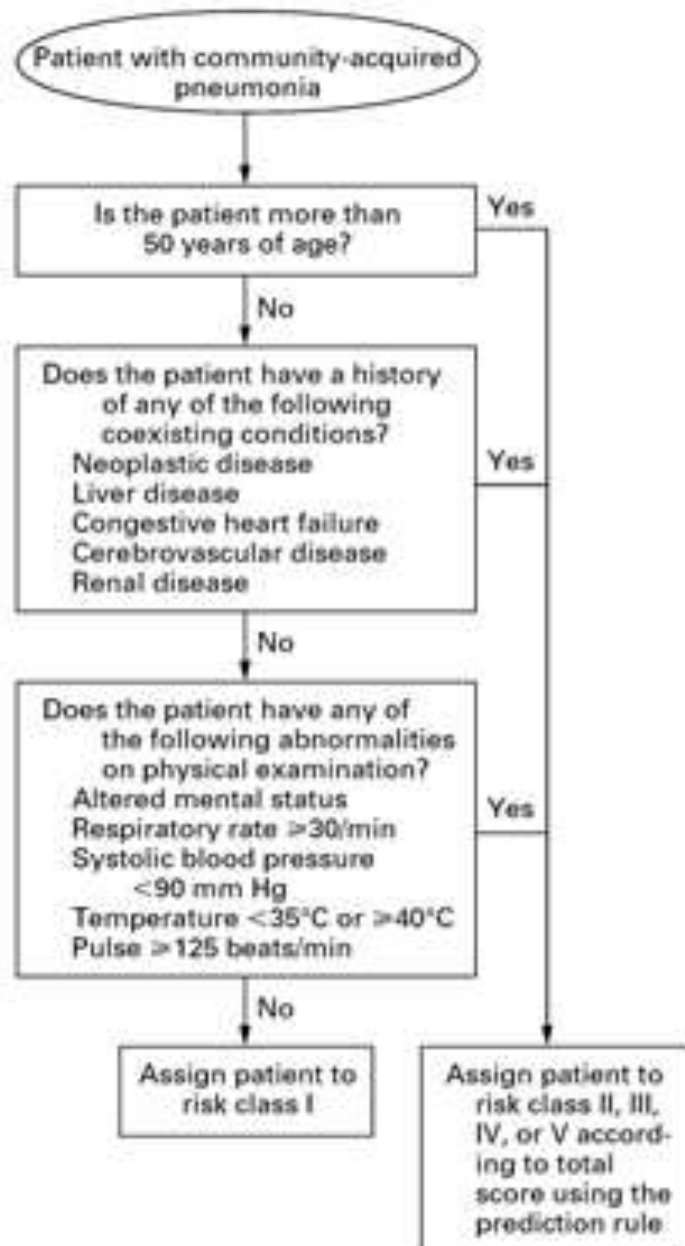
**Relative oder absolute Thrombozytopenie**

**Arterielle Hypoxämie:**  $PaO_2 \leq 10$  kPa ( $\leq 75$  mmHg). Eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung muss als Ursache der Hypoxämie ausgeschlossen sein.

**Renale Dysfunktion:** Eine Diurese von  $\leq 0.5$  ml/kg/h für min. 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins auf mehr als 2x.

**Metabolische Azidose:** Base Excess  $> -5$  mmol/l oder eine Laktatkonzentration über 1,5x oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.

# Primäre orale AB-Therapie? - To be (admitted) or not to be!



CHARACTERISTIC	NO. OF POINTS ASSIGNED
<b>Demographic factors</b>	
Age	
Men	Age (in yr)
Women	Age (in yr) - 10
Nursing home resident	+10
<b>Coexisting illnesses</b>	
Neoplastic disease	+30
Liver disease	+20
Congestive heart failure	+10
Cerebrovascular disease	+10
Renal disease	+10
<b>Findings on physical examination</b>	
Altered mental status	+20
Respiratory rate ≥30/min	+20
Systolic blood pressure <90 mm Hg	+20
Temperature <35°C or ≥40°C	+15
Pulse ≥125 beats/min	+10
<b>Laboratory and radiographic findings</b>	
Arterial pH <7.35	+30
Blood urea nitrogen ≥30 mg/dl (11 mmol/liter)	+20
Sodium <130 mmol/liter	+20
Glucose ≥250 mg/dl (14 mmol/liter)	+10
Hematocrit <30%	+10
Partial pressure of arterial oxygen <60 mm Hg or oxygen saturation <90%	+10
Pleural effusion	+10

## Stratification of Risk Score

Risk	Risk CLASS	SCORE	MORTALITY
Low	I	Based on algorithm	0.1%
Low	II	≤70	0.6%
Low	III	71-90	0.9%
Moderate	IV	91-130	9.3%
High	V	>130	27.0%

**Mortalität:**  
hospitalisierte Pat. 5-14%  
nicht hospital. Patienten < 1%

Zeichen der klinischen Stabilität	
Herzfrequenz	$\leq 100/\text{min}$
Atemfrequenz	$\leq 24/\text{min}$
Systolischer Blutdruck	$\geq 90 \text{ mm Hg}$
Körpertemperatur	$\leq 37,8 \text{ }^{\circ}\text{C}$
Gesicherte Nahrungsaufnahme	oral oder sichere Zugänge
Bewusstseinszustand	Normal bzw. wiedererreichen des vorbestehenden Zustands bei ZNS-erkrankungen
Keine Hypoxämie	$\text{pO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ bzw. $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ unter Raumluft bzw. (bei Patienten mit Sauerstoffpflichtigkeit) unter Sauerstoffgabe

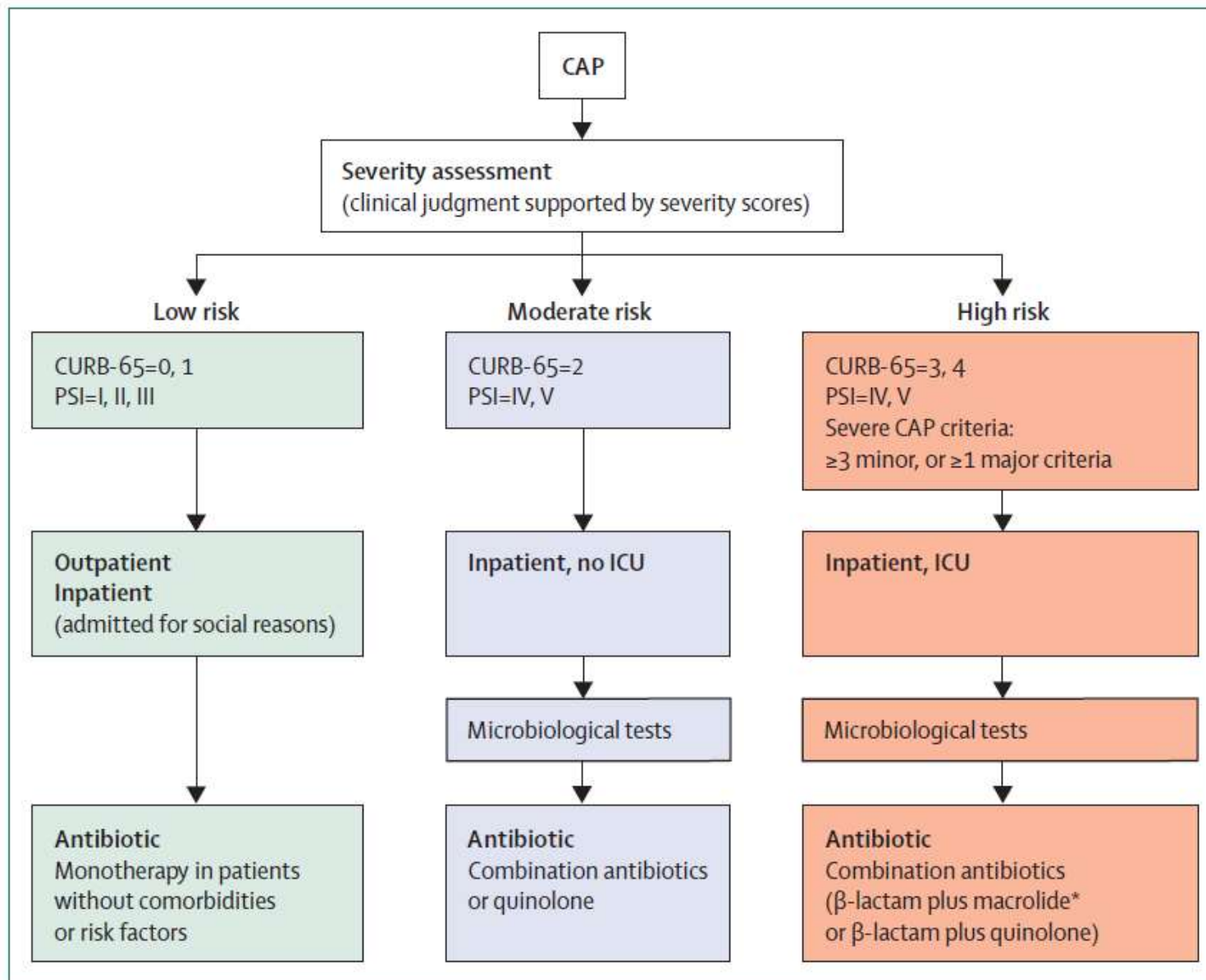
Tab. 9: Die definierten Zeichen der klinischen Stabilität [186].

# ÖGIT - CAP-Guide 2008

**Tabelle 3: Antimikrobielle Therapie nach Risikostratifizierung**

CRB-65	Setting	1. Wahl	Alternative
0-1	ambulant	Amoxicillin 3 x 1,0g p.o. Doxycyclin 1 x 0,2 – 0,3g p.o.	Amoxicillin/ Clavulansäure 3 x 1,0g p.o. Cefalexin 3 x 1,0g p.o. Azithromycin 1 x 0,5g p.o. über 3 Tage Clarithromycin 2 x 0,5g p.o. Josamycin 2 x 0,75g p.o. Roxithromycin 2 x 0,3g p.o.
1	stationär (nicht CAP- bedingt)	Cefuroxim 3 x 1,5g i.v.	Amoxicillin/ Clavulansäure 3 x 2,2g i.v. Ampicillin/ Sulbactam 3 x 3,0g i.v.
2-3	stationär	Amoxicillin/ Clavulansäure 3 x 2,2g i.v. Ampicillin/ Sulbactam 3 x 3,0g i.v. Cefuroxim 3 x 1,5g i.v. Cefotaxim 3 x 2,0g i.v. Ceftriaxon 1 x 2,0 – 4,0g i.v.	Levofloxacin 1 x 0,75 – 2 x 0,5g i.v./p.o. Moxifloxacin 1 x 0,4g i.v./p.o.
4	stationär/ ICU	Cefotaxim 3 x 2,0g i.v.  <b>PLUS</b> (Auswahl) Azithromycin 1 x 1,5g i.v. <sup>9</sup> Clarithromycin 2 x 0,5g i.v. <b>ODER</b> Levofloxacin 2 x 0,5g i.v.	Piperacillin/ Tazobactam 3 x 4,5g i.v. Cefepim 3 x 2,0g i.v. Cefpirom 3 x 2,0g i.v.  <b>PLUS</b> (Auswahl) Azithromycin 1 x 1,5g i.v. <sup>9</sup>

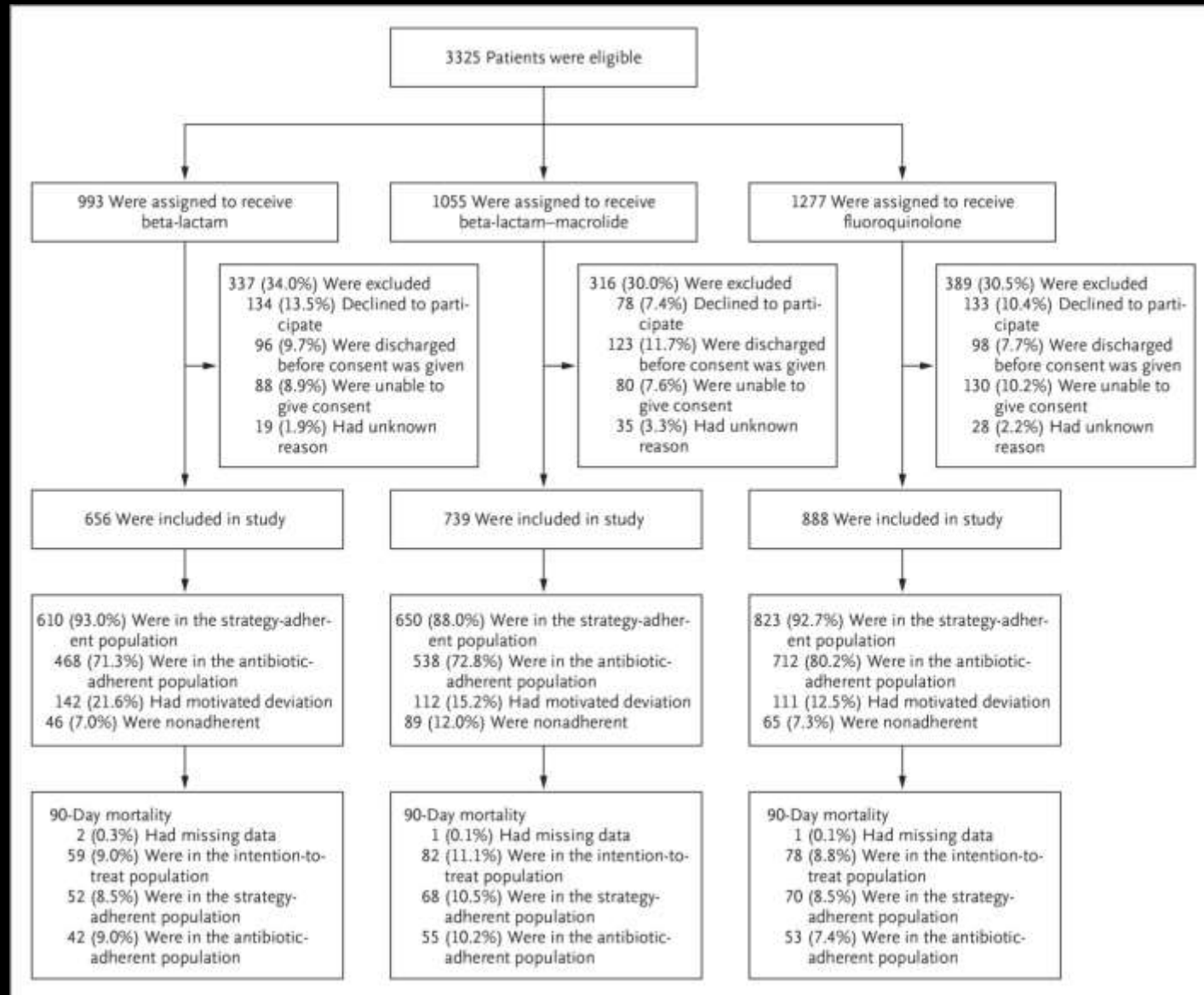
**THERAPIE abhängig von Schwere der Erkrankung und Patientenrisiko**



**Figure 2: Acute management of the community-acquired pneumonia**

CAP=community-acquired pneumonia. CURB-65=Confusion Urea Respiratory rate Blood pressure and age ≥65 year old score. PSI=Pneumonia Severity Index. ICU=intensive care unit. \*Combination with macrolide is preferred.

# Cluster-randomized, crossover trial with strategies rotated in 4-month periods for non-ICU patients with CAP





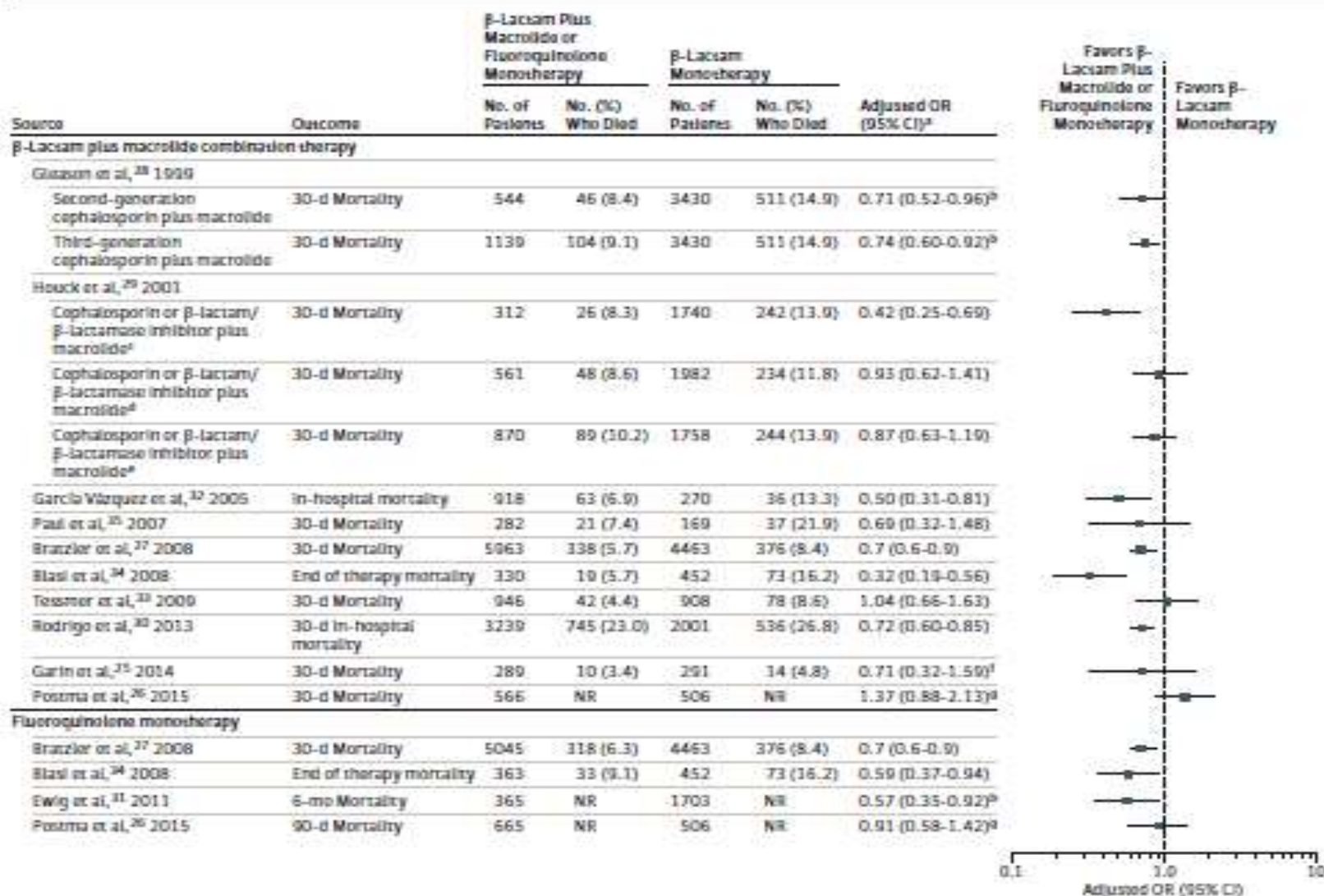
The median age of the patients was 70 years.

The **crude 90-day mortality** was 9.0% (for Betalactam only), 11.1% (Betalactam and Macrolides), and 8.8% (for Chinolons), respectively, during these strategy periods.

In the intention-to-treat analysis, the **risk of death** was higher by 1.9 percentage points (90% confidence interval [CI], -0.6 to 4.4) with the beta-lactam–macrolide strategy than with the beta-lactam strategy and lower by 0.6 percentage points (90% CI, -2.8 to 1.9) with the fluoroquinolone strategy than with the beta-lactam strategy. These results indicated noninferiority of the beta-lactam strategy.

The **median length of hospital stay was 6 days** for all strategies, and the median time to starting oral treatment was 3 days (interquartile range, 0 to 4) with the fluoroquinolone strategy and 4 days (interquartile range, 3 to 5) with the other strategies.

Figure 2. Studies Assessing Short-term Mortality for  $\beta$ -Lactam Plus Macrolide Combination Therapy or Respiratory Fluoroquinolone Monotherapy vs  $\beta$ -Lactam Monotherapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia



Some values were estimated based on available data. NR indicates not reported; OR, odds ratio.

<sup>a</sup> Unless otherwise indicated.

<sup>b</sup> Hazard ratio not adjusted OR.

<sup>c</sup> Data collected in 1993.

<sup>d</sup> Data collected in 1995.

<sup>e</sup> Data collected in 1997.

<sup>f</sup> Calculated using available data and is unadjusted.

<sup>g</sup> Data are for subgroup with radiographically confirmed pneumonia.

# Kombination bei ICU pflichtiger CAP

Initiale Verwendung von Antibiotika mit Wirkung gegen atypische Erreger—senkte signifikante die 30d Mortalität (OR 0.76)

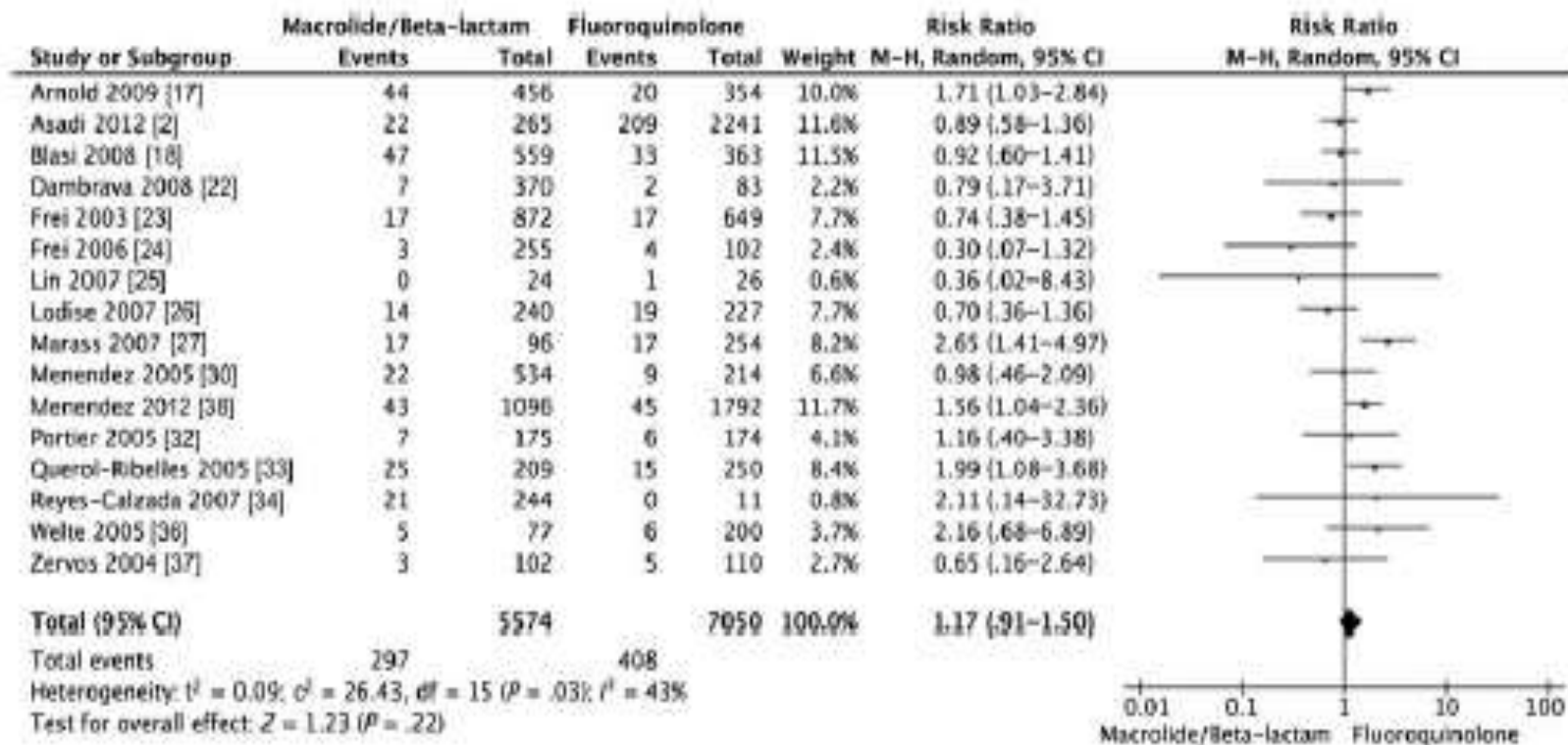
KOMBINATIONSTHERAPIE bei allen CAP Patienten mit intensivpflichtiger Pneumonie

Amox/Clav plus Makrolid bzw. Ceph II plus Makrolid

Allerdings kein Nachweis von atyp. Erregern?!

Positive Effekte von Makroliden möglicherweise auf nicht-antibiotische Mechanismen— anti-inflamamtroische Aktivität, Hemmung der Toxinproduktion zurückzuführen

# Beta-Lactame+ Makrolid versus Chinolone



**Figure 3.** Guideline-concordant macrolide/beta-lactam therapy versus respiratory fluoroquinolone monotherapy and mortality ( $n = 16$ ). Abbreviations: CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel.

# Therapiedauer

## Patientenerwartung-Compliance

### Kriterien für Zufriedenheit:

- \* Konsultationsdauer beim Arzt länger als 10 Minuten
- \* Antibiotikum mit kurzer Applikationsdauer (muß besser wirken!!)- Compliance besser
- \* Pat. mit kurzer Behandlungsdauer zufriedener!-positive Bewertung der Therapie unabh. von Outcome

**Table 1. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: duration of therapy.**

Organization	Recommended duration of therapy
Infectious Diseases Society of America [1]	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : Treat until afebrile for 72 h <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> species, anaerobes, and atypical pathogens: $\geq 2$ weeks
Canadian Infectious Diseases Society and Canadian Thoracic Society [2]	1–2 weeks, depending on response of patient
American Thoracic Society [3]	<i>S. pneumoniae</i> and other bacteria: 7–10 days Atypical pathogens: May need 10–14 days With new antimicrobials: May shorten to 5–7 days for outpatients
British Thoracic Society [4]	Microbiologically undefined: 7–10 days <i>Legionella</i> species: 14–21 days Atypical pathogens: 14 days Pneumococci: 7 days Staphylococci or gram-negative enteric bacilli: 14–21 days

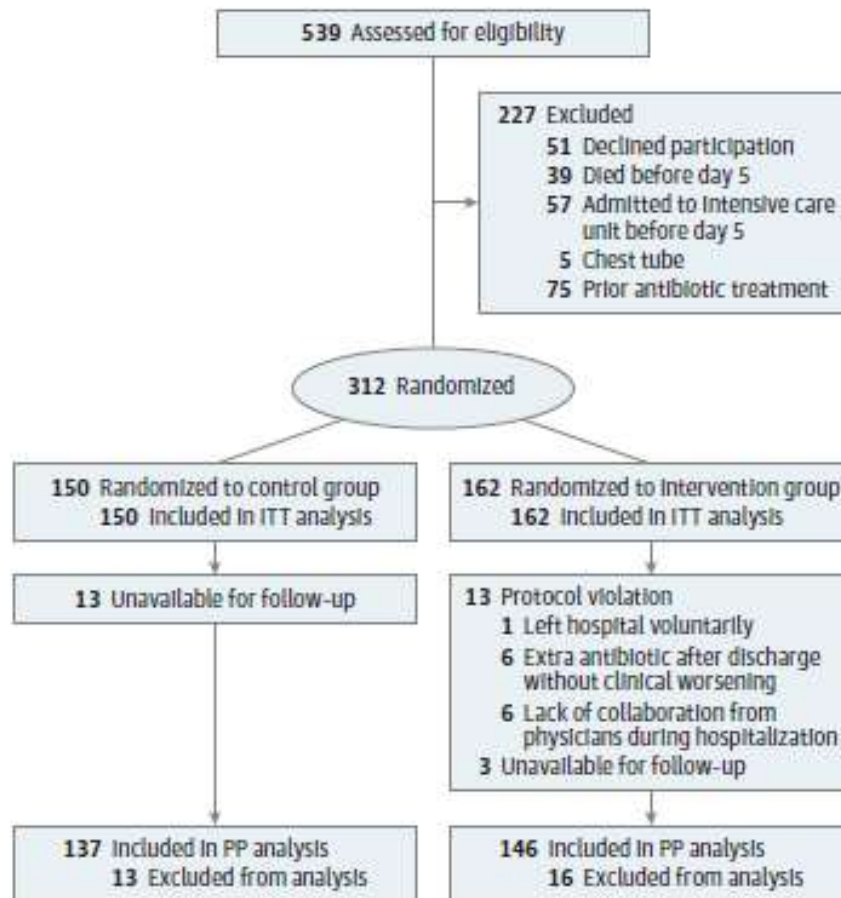
Clinical Infectious Diseases 2004;39:S159-S164

In über 50% kein Keim-wie lange dann?



# Duration of antibiotic therapy in CAP

Figure. Study Flow Diagram



ITT indicates intent to treat; PP, per protocol.

AB Therapie nach 5 Tagen beendet, wenn Temperatur unter 37,8°C für 48 h oder maximal 1 Zeichen klin. Instabilität

Table 2. Results for the Primary Study Outcomes

Outcome	Control Group	Intervention Group	P Value
<b>Intent-to-Treat Analysis</b>			
Total No. of participants	150	162	
Clinical success, No. (%) <sup>a</sup>			
At day 10	71 (48.6)	90 (56.3)	.18
At day 30	132 (88.6)	147 (91.9)	.33
CAP symptom questionnaire score, mean (SD) <sup>b</sup>			
At day 5	24.7 (11.4)	27.2 (12.5)	.10
At day 10	18.6 (9.0)	17.9 (7.6)	.69
<b>Per-Protocol Analysis</b>			
Total No. of participants	137	146	
Clinical success, No. (%) <sup>a</sup>			
At day 10	67 (50.4)	86 (59.7)	.12
At day 30	126 (92.7)	136 (94.4)	.54
CAP symptom questionnaire score, mean (SD) <sup>b</sup>			
At day 5	24.3 (11.4)	26.6 (12.1)	.16
At day 10	18.1 (8.5)	17.6 (7.4)	.81

Abbreviation: CAP, community-acquired pneumonia.

<sup>a</sup> Percentages exclude patients with missing data. In the intent-to-treat population, the percentage of missing data for each variable was as follows: clinical success at day 10, 1.9%; clinical success at day 30, 0.9%; CAP symptom questionnaire score at day 5, 3.8%; and CAP symptom questionnaire score at day 10, 4.4%. In the per-protocol population, the percentage of missing data

was as follows: clinical success at day 10, 2.1%; clinical success at day 30, 1.0%; CAP symptom questionnaire score at day 5, 3.1%; and CAP symptom questionnaire score at day 10, 3.8%.

<sup>b</sup> On the CAP symptom questionnaire, which is a specific and validated patient-reported outcome measure based on 18 items, higher scores indicated more severe CAP-related symptoms (range, 0-90).



**Table 3. Clinical Success Rates at Days 10 and 30 Among Different Severity Groups Defined by PSI Class<sup>a</sup>**

PSI Class	No. (%) of Participants		P Value
	Control Group	Intervention Group	
Clinical Success at Day 10			
PSI classes I-III			
Intent to treat	41/86 (47.7)	58/101 (57.4)	.18
Per protocol	39/80 (48.8)	58/94 (61.7)	.09
PSI classes IV-V			
Intent to treat	30/60 (50)	32/59 (54.2)	.64
Per protocol	28/53 (52.8)	28/50 (56)	.75
Clinical Success at Day 30			
PSI classes I-III			
Intent to treat	83/88 (94.3)	93/102 (91.2)	.41
Per protocol	80/82 (97.6)	89/95 (93.7)	.29
PSI classes IV-V			
Intent to treat	49/61 (80.3)	54/58 (93.1)	.04
Per protocol	46/54 (85.2)	47/49 (95.9)	.10

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

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

**Table 2. Short-course therapy for community-acquired pneumonia.**

Reference	Regimen	Percentage of satisfactory clinical responses (no./total)
Socan [29] <sup>a</sup>	Azithromycin, 500-mg single dose on first day; 250 mg on days 2–5	80 (32/40) <sup>b</sup>
	Azithromycin, 500 mg/day for 3 days	88 (36/41)
O'Doherty and Muller [30]	Clarithromycin, 250 mg b.i.d. for 10 days	95 (84/88) <sup>c</sup>
	Azithromycin, 500 mg/day for 3 days	94 (83/88)
Schonwald et al. [31] <sup>a</sup>	Azithromycin, 1.5-g single dose	97.9 (47/48) <sup>d</sup>
	Azithromycin, 500 mg/day for 3 days	97.9 (47/48)
MASCOT [32]	Amoxicillin, 15 mg/kg po q8h:	
	for 3 days	79 (791/1000) <sup>c</sup>
	for 5 days	80 (798/1000)

geeignet auch für Patienten mit Risikofaktoren?

Unterschiede in der Genese

Relapse? bei atypischen Erregern?/Pharmakokinetik

Komplikationen?

# Wer schnell hilft, hilft doppelt! Mortalitätsrisiken!

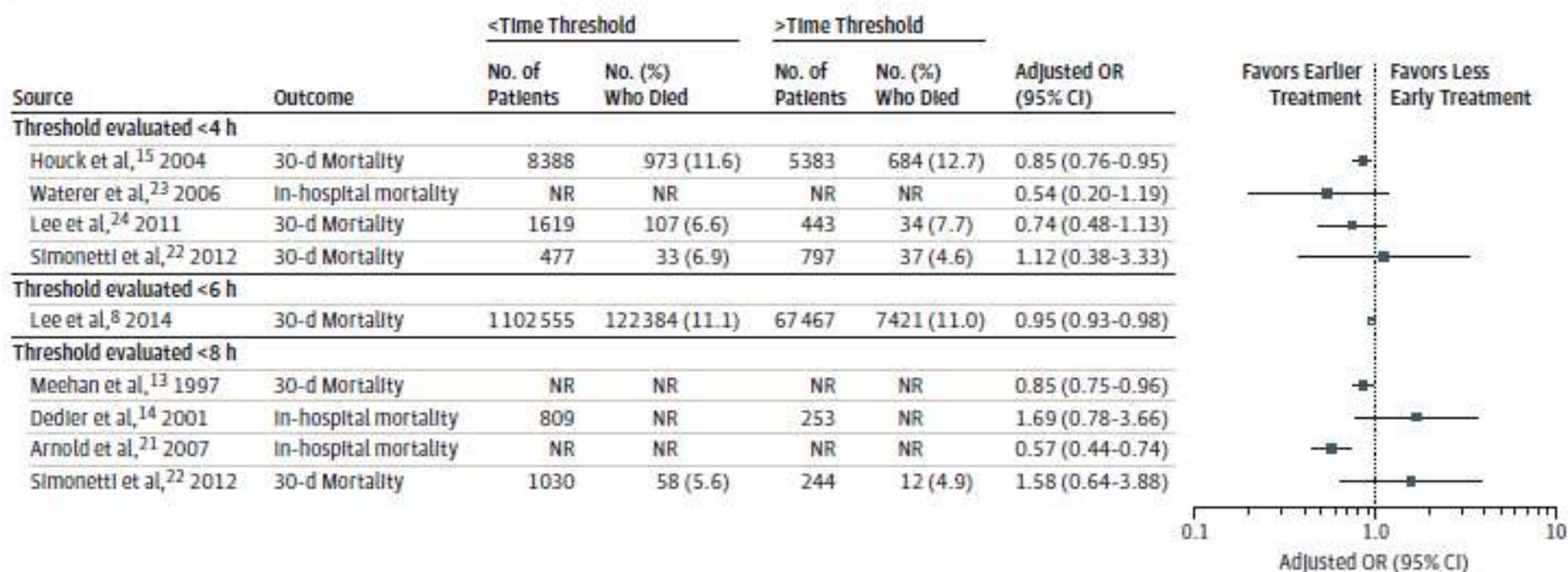
Risk factor	Multivariate OR <sup>a</sup> (95% CI)	P
Bronchopulmonary disease	0.74 (0.12–4.33)	.74
Previous antibiotics	0.19 (0.02–2.24)	.18
Malignancy	2.78 (0.64–11.97)	.16
Chronic renal disease	1.35 (0.15–11.89)	.78
Immunosuppression	0.63 (0.01–28.48)	.81
→ Altered mentality	4.49 (0.93–21.65)	.06
Systolic blood pressure <90 mm Hg	0.84 (0.09–7.46)	.87
→ Bacteremia	11.4 (3.17–41.3)	<.01
→ Mechanical ventilation	12.1 (3.56–41.2)	<.01
PSI class 4/5	0.9 <sup>b</sup> (0.27–3.15)	.90
Penicillin resistance	1.42 (0.36–5.58)	.61
→ Multidrug resistance	2.82 (0.70–11.38)	.14

**NOTE.** PSI, Pneumonia Severity Index.

<sup>a</sup> Mutually adjusted for bronchopulmonary diseases, previous antibiotics, malignancy, chronic renal disease, immunosuppression, altered mentality, systolic blood

**Therapiebeginn rechtzeitig** (Verzögerung um 12  
Stunden erhöht OR für Mortalität um 7.7x (Chest 2002; 22:262)

Figure 1. Studies Assessing Initiation of Antibiotic Therapy Within Various Time Thresholds and Short-term Mortality for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia



Time threshold evaluated <4 h. Some values were estimated based on available data. NR indicates not reported; OR, odds ratio.

# Therapie-begleitende Maßnahmen

- O<sub>2</sub>- Sonde
- Inhalation (NaCl Sole)
- Mukolytika, Expektorantien (keine kontrollierten Studien?!)
- antiobstruktive Therapie ( $\beta$ 2-Mimetika, inhalative oder systemische Kortikoide,)
- Atemhilfen (CPAP; mechan. Ventilation)
- Schocktherapie

# Ursachen für Therapieversagen

- \* Falsche AB-Therapie bzw. zu niedrige MHC am Infektionsort, primäre oder sekundäre Keimresistenz (MRSA, ESBL, PA)
- \* Mischinfektion/Superinfektion (Viren, nosokomiale Erreger)
- \* Pulmonalembolie
- \* Tuberkulose
- \* Malignom
- \* Autoimmunvaskulitis- ANCA+/-
- \* Bronchiolitis obliterans mit organ. Pneumonie (BOOP-COP)
- \* Pleuraempyem/Abszeß
- \* Toxischer Lungenschaden (Chemotherapie, andere Medikamente, Noxen!)

# Rezidivierende Pneumonien

- Lokalisation: gleich oder wechselnd?
- Infektiös?
  - Tierexposition (Würmer, Katze, Vektoren)
  - Immunosuppression, Immundefekt
  - Auslandsaufenthalte (trop. Pilze?)
  - Aerolose (Legionellen..)
  - Compliance bei Ab- Therapie?
- Autoimmunologisch (COP), IgE?, Eos?, Vaskulitis?, Immundefekt?
- Malignom



# Komplikation-Abszeß

Ursachen: **insuff. AB- Therapie**

**vorgeschädigte Lunge**

**resistente Keime (v.a. Staph!)**

**v.a. bei Gram-pos. Erregern!**

Klinik: **Protrahierter Verlauf oder**

**Relapse, Fieber, B-Sympt., CRP**

# Abszeß

Meist polymikrobielle Infektion

(inkl. Anaerobier)-MRSA?

Kombi meist sinnvoll

AB mit guter Penetration, Stabilität

bei niedrigem pH

z.B. AMP/BLI oder Ceph II + Metronidazol +/- Fosfo

Chinolon+ Clindamycin oder +/- Fucidin/Rif./Fosfo

Evaluierung hinsichtlich Notwendigkeit einer chirurg.  
Intervention

# Anti-inflammatory treatment in CAP?

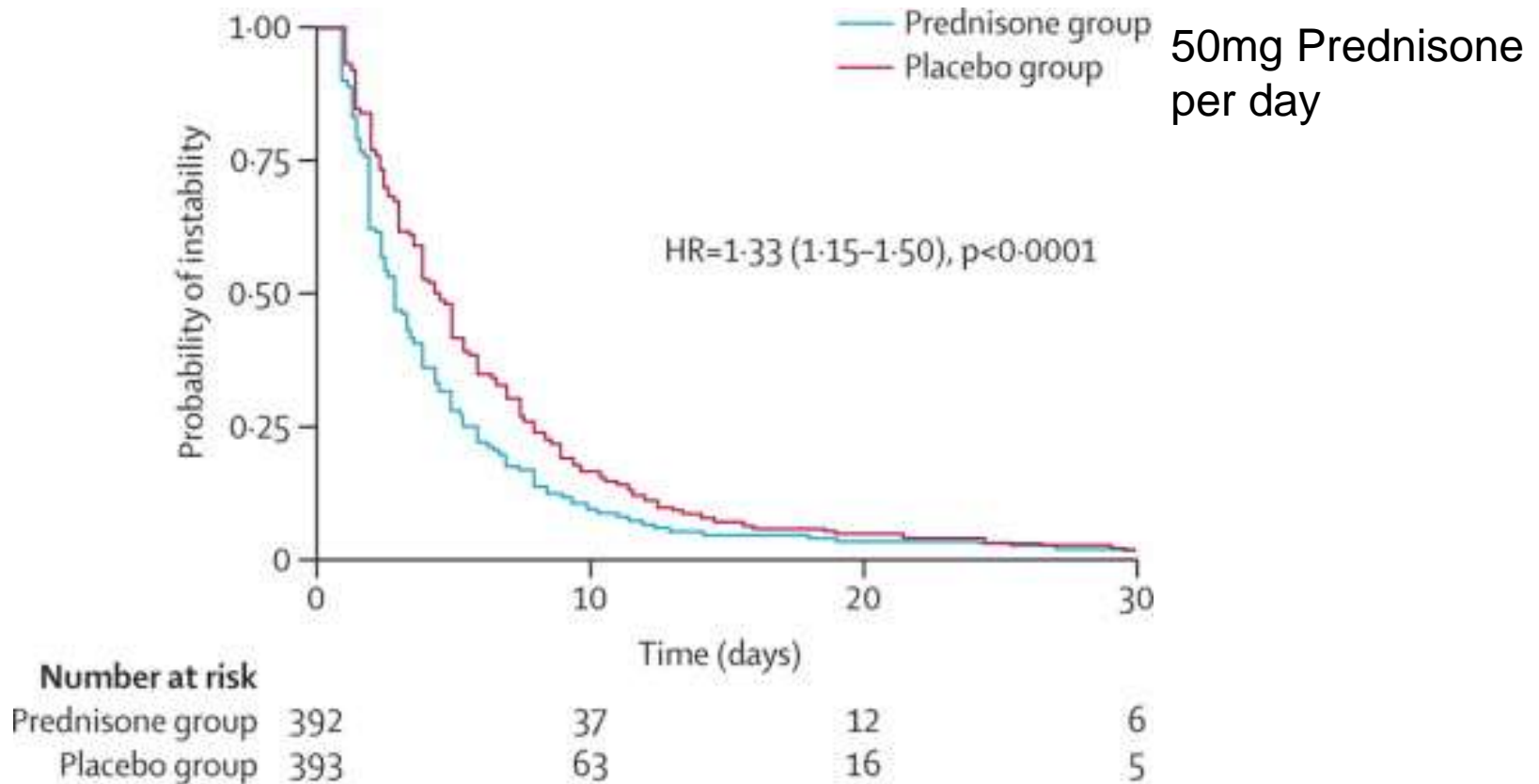
TABLE 2: Causes of overexuberant inflammatory responses during pneumococcal CAP.

Cause	Consequence
Excessive release of pneumolysin	Uncontrolled complement activation; hyperactivation of phagocytes and epithelial cells due to the noncytolytic, pore-forming actions of the toxin
Excessive release of bacterial cell-wall products (e.g., lipoteichoic acids and DNA), especially during chemotherapy with bactericidal agents	Sustained activation of various types of pathogen recognition receptors on/in cells of the innate immune system and epithelial cells, resulting in poorly regulated production of neutrophil-mobilising chemokines/cytokines
Poorly controlled formation of NETs with limited protective activity	Histone-mediated epithelial and endothelial toxicity, favouring extrapulmonary spread of the pneumococcus
Excessive release of cell-permeable, proinflammatory $H_2O_2$ by the pneumococcus	Uncontrolled activation of redox intracellular signalling mechanisms in cells of the innate and adaptive immune systems, as well as other cell types. The existence of this mechanism remains to be established

TABLE 3: Adjunctive anti-inflammatory therapies in CAP.

Type of adjunctive therapy	Current status
Macrolide antibiotics	Recommended in current guidelines primarily for antimicrobial activity. The clinical relevance of anti-inflammatory activity remains to be conclusively established
Corticosteroids	Remains controversial and is the subject of several ongoing randomised, prospective, controlled trials
Statins	Show promise, but therapeutic efficacy of initiation at the time of diagnosis of CAP remains to be established
cAMP-elevatory agents	Theoretically promising, although few safe and effective agents currently available; salbutamol found ineffective in the treatment of ALI
NSAIDs	Of questionable value

# Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial



Kaplan-Meier-curve of time to clinical stability

**Welche Patienten profitieren und welche nicht?**

# Pathogen- and antibiotic-specific effects of prednisone in community-acquired pneumonia

Sebastian A. Wirz<sup>1,7</sup>, Claudine A. Blum<sup>2,3,7</sup>, Philipp Schuetz<sup>3</sup>, Werner C. Albrich<sup>4</sup>, Christoph Noppen<sup>5</sup>, Beat Mueller<sup>6</sup>, Mirjam Christ-Crain<sup>2,7</sup> and Philip E. Tarr<sup>1,7</sup> for the STEP Study Group<sup>8</sup>

Exploratorische Analyse bei 726 Patienten mit Pneumonie und mikrobiol. PCR basierter Analyse hinsichtlich der Effekte von Prednison bei CAP

Wirz et al. ERJ 2016

TABLE 2 Days to clinical stability according to microbiological diagnosis, antimicrobial treatment group, and initial procalcitonin level

	Prednisone	Placebo	Adjusted hazard ratio (95% confidence interval)		Prednisone	Placebo	Adjusted hazard ratio (95% confidence interval)	Interaction p-value
<b>Microbiological subgroup</b>								
Any pathogen (prednisone n=108; placebo n=113)	3.4 (2.0–7.0)	4.4 (2.4–8.0)	1.36 (1.03–1.80)	All others (prednisone n=254; placebo n=251)	2.6 (1.9–5.0)	4.5 (2.2–8.0)	1.63 (1.36–1.96)	0.26
Bacterial (prednisone n=78; placebo n=87)	3 (1.5–7.0)	4 (2.4–9.0)	1.54 (1.11–2.14)	All others (prednisone n=258; placebo n=245)	3 (2.0–5.0)	4.5 (2.3–7.5)	1.46 (1.22–1.75)	1
Pneumococcal (prednisone n=53; placebo n=53)	3.4 (1.5–8.5)	3.6 (2.0–5.9)	1.28 (0.85–1.94)	All others (prednisone n=250; placebo n=268)	3.0 (2.0–5.3)	5 (2.5–8.3)	1.60 (1.33–1.91)	0.14
Respiratory virus (prednisone n=40; placebo n=35)	4 (3.0–6.6)	4.4 (2.4–7)	1.21 (0.74–1.98)	All others (prednisone n=174; placebo n=183)	3.0 (2.0–5.4)	4.5 (2.3–8.0)	1.52 (1.22–1.89)	0.40
Influenza virus (prednisone n=11; placebo n=13)	4.0 (1.4–7.0)	5.0 (3.0–10.4)	4.50 (1.17–17.25)	All others (prednisone n=203; placebo n=205)	3.0 (2.0–5.5)	4.4 (2.3–7.5)	1.45 (1.18–1.77)	0.91
<b>Antimicrobial subgroup</b>								
$\beta$ -lactam plus macrolide (prednisone n=205; placebo n=199)	3.0 (2.0–6.0)	5 (2.3–8.0)	1.52 (1.23–1.86)	All others (prednisone n=156; placebo n=162)	2.4 (1.4–4.9)	4 (2.0–7.0)	1.46 (1.16–1.83)	0.88
$\beta$ -lactam only (prednisone n=103; placebo n=96)	2.0 (1.3–4.4)	3.0 (2.0–6.0)	1.28 (0.96–1.71)	All others (prednisone n=258; placebo n=265)	3.0 (2.0–6.0)	5.0 (2.4–8.4)	1.58 (1.32–1.89)	0.33
All other antibiotics (prednisone n=47; placebo n=62)	3.0 (1.4–6.0)	5.0 (3.0–9.0)	1.78 (1.18–2.69)	All others (prednisone n=314; placebo n=299)	3.0 (2.0–5.4)	4.3 (2.0–7.6)	1.42 (1.20–1.67)	0.44
Sensitivity analysis: ever received a macrolide (prednisone n=225; placebo n=234)	3.0 (2.0–6.0)	5.0 (2.0–8.4)	1.58 (1.30–1.92)	All others (prednisone n=136; placebo n=127)	2.0 (1.4–4.5)	3.4 (2.0–6.0)	1.31 (1.02–1.68)	0.98
<b>Initial procalcitonin</b>								
Above the median (prednisone n=141; placebo n=148)	2.6 (1.9–5.4)	4.5 (2.5–8.7)	1.75 (1.37–2.25)	Below the median (prednisone n=148; placebo n=158)	2.4 (1.5–4.5)	4.0 (2.0–7.0)	1.44 (1.14–1.82)	0.51
<b>Fever at inclusion</b>								
Temperature $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ (prednisone n=226; placebo n=219)	2.5 (1.5–5.4)	4.0 (2.0–7.6)	1.27 (1.05–1.54)	Temperature $> 37.8^{\circ}\text{C}$ (prednisone n=137; placebo n=144)	3.0 (2.0–5.5)	5.0 (3.0–8.4)	1.47 (1.15–1.86)	0.57

Data are presented as median (interquartile range), unless otherwise stated.



# Prednison hat eher negativen Effekt bei SP Pneumonie

TABLE 4 Secondary outcomes in patients with pneumococcal pneumonia

Secondary endpoints	Pneumococcal pneumonia		HR, OR or difference (95% CI)	All others		HR, OR or difference (95% CI)	Interaction p-value
	Prednisone (n=53)	Placebo (n=53)		Prednisone (n=250)	Placebo (n=268)		
Time to effective hospital discharge days	8.8 [6.0]	7.5 [5.5]	Unadjusted difference: 1.26 [-0.95-3.48] days; adjusted difference: 1.20 [-1.42-3.82] days	8.0 [6.0]	9.0 [6.1]	Unadjusted difference: -1.02 [-2.07-0.03] days; adjusted difference: -0.62 [-1.46-0.22] days	Unadjusted: 0.08; adjusted: 0.16
Duration of intravenous antibiotic treatment days	7.3 [8.3]	5.6 [3.9]	Unadjusted difference: 1.74 [-0.81-4.29] days; adjusted difference: 1.62 [-0.84-4.08] days	5.2 [4.0]	6.4 [5.0]	Unadjusted difference: -1.14 [-1.95-0.34] days; adjusted difference: -1.25 [-2.09-0.41] days	Unadjusted: 0.01; adjusted: 0.01

Data are presented as median [interquartile range] and n (%), unless otherwise stated. CAP: community-acquired pneumonia; ICU: intensive care unit.

Persönliches Resümee: Zurückhaltung bei Kortison bei CAP; IND: bei schwere Obstruktion, massiver Inflammation?!; bei V.a SPS/ andere Bakt.?--- nein...

# **Efficacy of Clarithromycin-Naproxen-Oseltamivir Combination in the Treatment of Patients Hospitalized for Influenza A(H3N2) Infection: An Open-label Randomized, Controlled, Phase IIb/III Trial.**

**Hung et al. 2018 CHEST 2017**

Prospective open-label, randomized, controlled trial. Adult patients hospitalized for A(H3N2) influenza were randomly assigned to a 2-day combination of clarithromycin 500 mg, naproxen 200 mg, and oseltamivir 75 mg twice daily, followed by 3 days of oseltamivir or to oseltamivir 75 mg twice daily with placebo for 5 days.

217 patients, median age was 80 years, ten patients died during the 30-day follow-up.

The combination treatment was associated with lower 30-day mortality ( $P = .01$ ), less frequent ICU admission ( $P = .009$ ), and shorter hospital stay ( $P < .0001$ ).

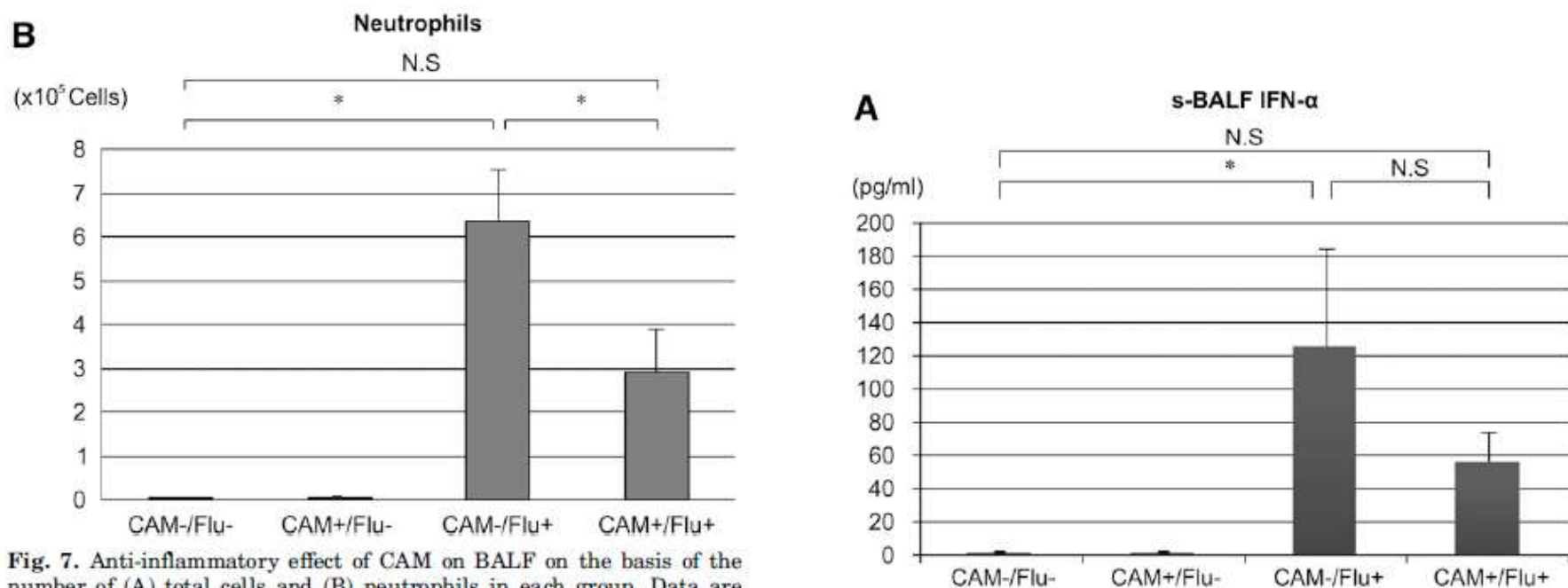
The virus titer and PSI (days 1-3;  $P < .01$ ) were significantly lower in the combination treatment group.

Multivariate analysis showed that combination treatment was the only independent factor associated with lower 30-day mortality (OR, 0.06; 95% CI, 0.004-0.94;  $P = .04$ ).

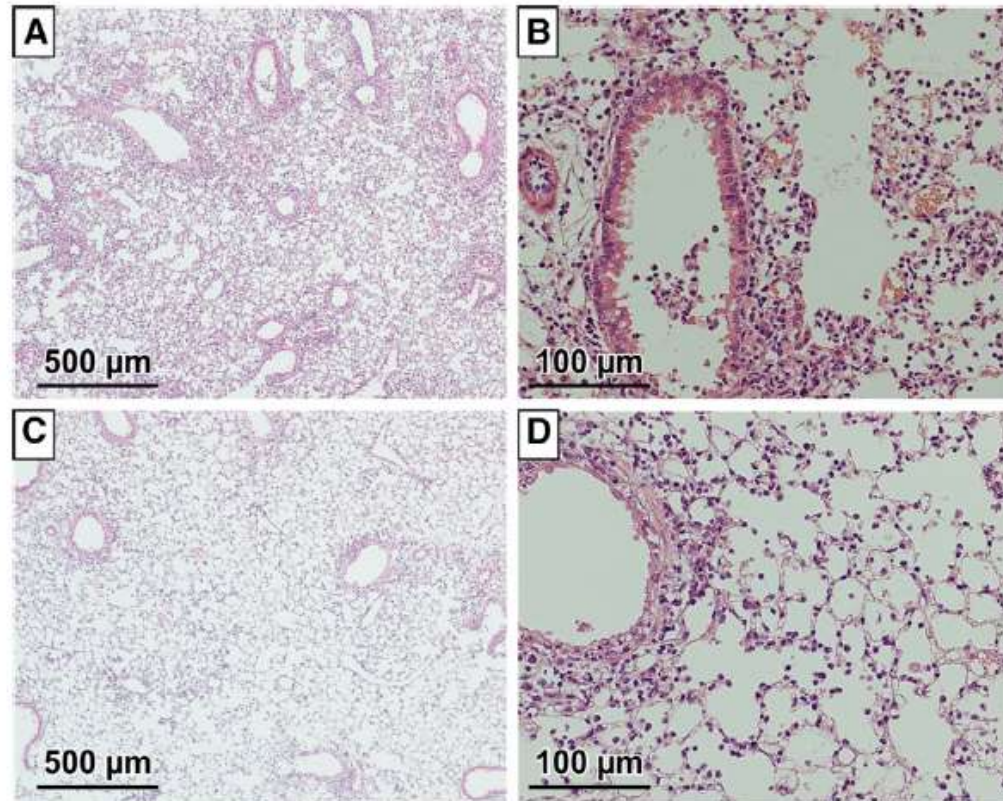
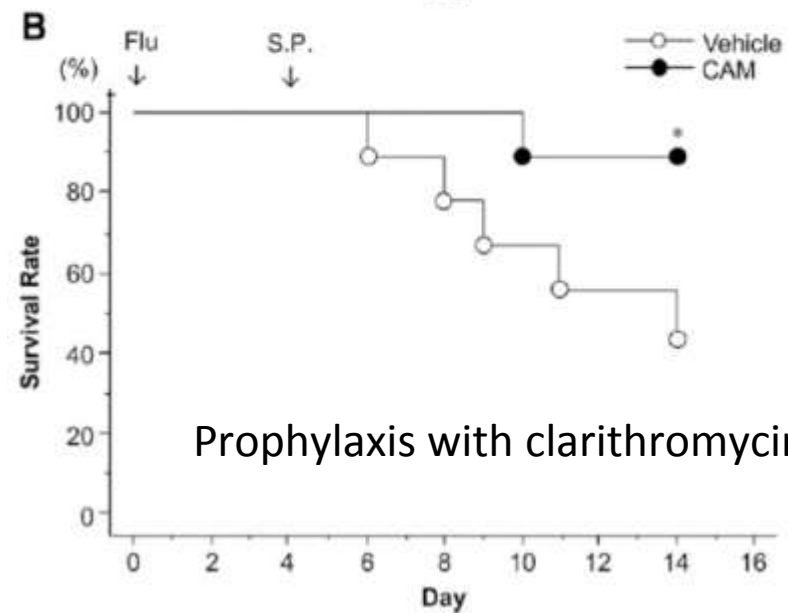
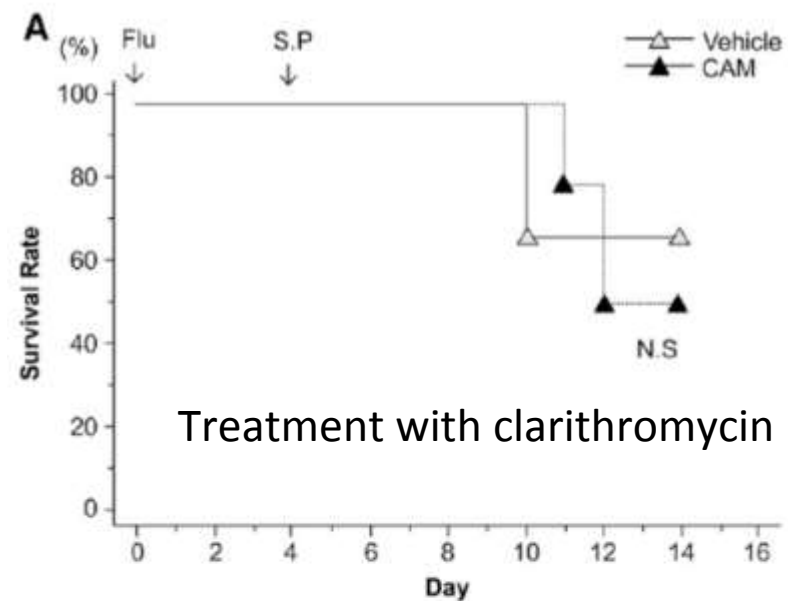


# Premedication with Clarithromycin Is Effective against Secondary Bacterial Pneumonia during Influenza Virus Infection in a Pulmonary Emphysema Mouse Model

Tatsuhiko Harada, Yuji Ishimatsu, Atsuko Hara, Towako Morita, Shota Nakashima, Tomoyuki Kakugawa, Noriho Sakamoto, Kosuke Kosai, Koichi Izumikawa, Katsunori Yanagihara, Hiroshi Mukae, and Shigeru Kohno



**Fig. 7.** Anti-inflammatory effect of CAM on BALF on the basis of the number of (A) total cells and (B) neutrophils in each group. Data are presented as means  $\pm$  S.E.;  $n = 5-9$  mice. N.S., no significant difference between two groups; \* $P < 0.05$ , significant difference between two groups.



**Fig. 3.** Representative hematoxylin and eosin-stained tissue sections of the vehicle control group (A, B) and CAM premedication group (C, D) showing pathologic inflammatory changes and bacterial proliferation on Day 6. Magnification: 40× (A, C) and 200× (B, D).

# WICHTIG: Interaktionen!!

**Table 3. Incidence-Rate Ratio for Sudden Death from Cardiac Causes, According to Use of CYP3A Inhibitors and Antibiotic Drugs.\***

Drug Use	Person-Years <i>number</i>	Deaths	Incidence-Rate Ratio (95% CI)
Current use of CYP3A inhibitor			
Current use of erythromycin	194	3	5.35 (1.72–16.64)
Current use of amoxicillin	254	0	—
No current antibiotic use	36,518	116	0.93 (0.76–1.13)
Former use of CYP3A inhibitor			
Current use of erythromycin	236	0	—
Current use of amoxicillin	288	0	—
No current antibiotic use	38,187	107	0.97 (0.79–1.19)
No use of CYP3A inhibitor			
Current use of erythromycin	4,874	7	1.79 (0.85–3.76)
Current use of amoxicillin	6,304	8	1.48 (0.74–2.97)
No current antibiotic use	1,163,087	1235	1.00

V.a. Verapmil  
und Diltiazem

Ray ea, NEJM; 351:1089-  
1096, 2004

\* Incidence-rate ratios were adjusted by Poisson regression for the following variables: calendar year; age, sex, and race; type of Medicaid enrollment; low frequency of outpatient medical encounters; score for the risk of cardiovascular disease; dose of antipsychotic and tricyclic antidepressant medications; and hospital admission or visit to the emergency department for noncardiovascular disease. The total number of person-years with current use of erythromycin in this table (5304) differs from the total in the study (5305) because of rounding. Incidence-rate ratios and 95 percent confidence intervals were calculated directly from the regression model. Patients with no use of a CYP3A inhibitor and no antibiotic use were the reference group. CI denotes confidence interval.

# Richtige Therapie

Guidelines: nur Richtlinie-individuelle Entscheidung maßgebend!

- **Entscheidend: Klinisches Bild!!**

- Symptombeginn, Fieber, Entzündungszeichen, Begleitsymptome, Infiltratlokalisation, einfache versus multiple, Lobarpnemonie versus interstitiell (Röntgen nur in 80% positiv!); ggf. Schnelltest—Leg, Streptokokken!
- Prä-disposition (DM, rezente AB-Gabe, Immunsuppression, Aspirationsneigung, Heim?)
- Lokale Resistenzlage !

**Verlauf:** Fieber kann länger dauern (weitere Parameter:

“Patientengefühl“, RR, HF, CRP, Leuko!—Rö am Langsamsten!)

--- positive BK!!

c G. Weiss

# Therapierichtlinien

- \* so rasch wie möglich
- \* so hoch wie möglich
- \* so kurz wie möglich (?)
- \* so spezifisch wie möglich
- \* follow up (48-72 Stunden)

**Händewaschen** –effektive Methode für zu Hause (z.B.  
reduziert Virusübertragung im Winter, reduziert Keimzahl auf  
Händen um 99-99,9%)



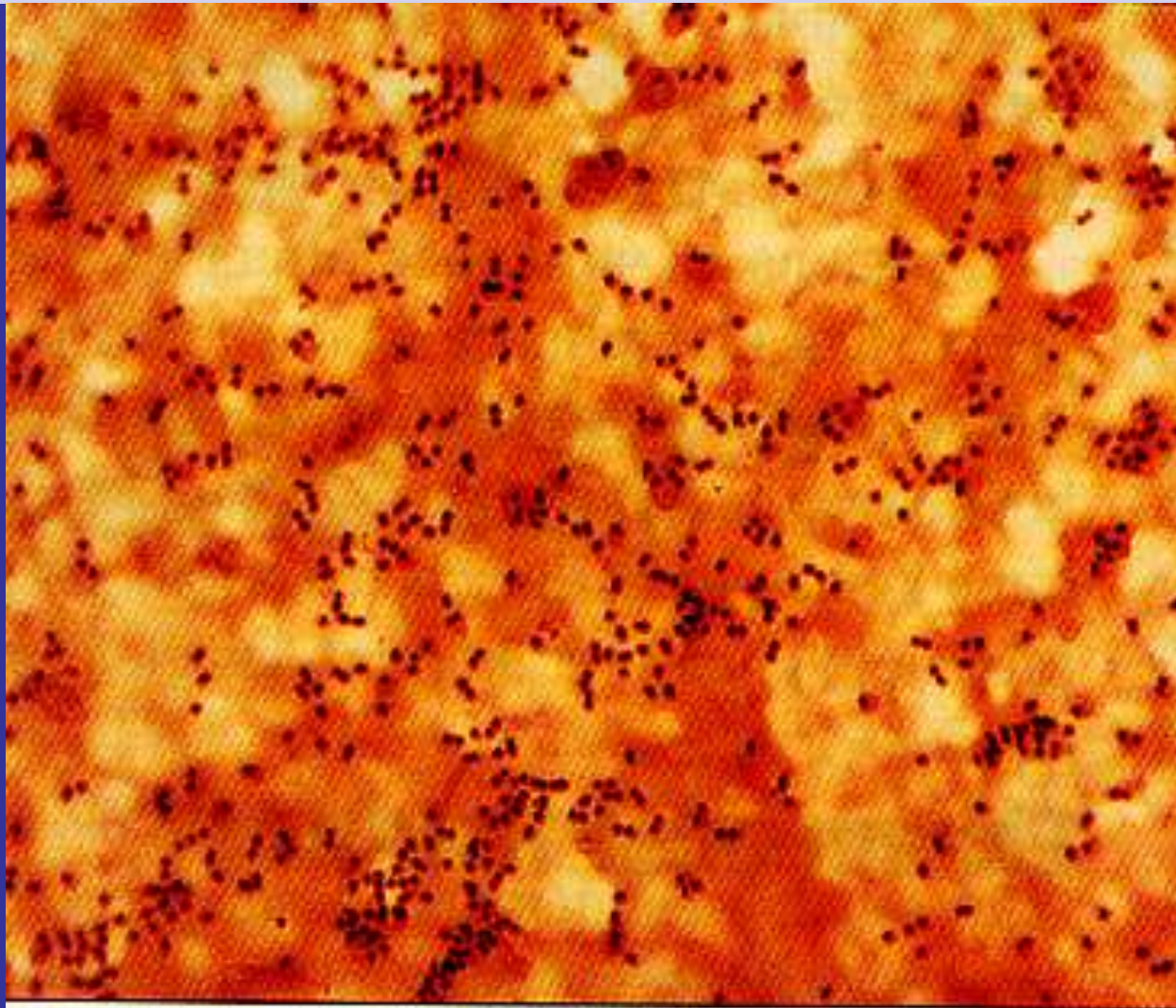
# IMPFUNG!!

Influenza

Pneumokokken

Rezidivierende Infektionen: Abklärung von Immundefekten  
(IgG Subklassenmangel– ggf. IgG Substituion)

# DANKE



*Pneumokokken in der Blutkultur*