

Aus der Interdisziplinären Notaufnahme
(Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Evaluation der antibiotischen Therapie
bei Patienten mit der Diagnose
„Ambulant erworbene Pneumonie“**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Irina Pavlova

aus

Irkutsk, Russland

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuerin: Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher

Ko-Betreuer: Prof. Dr. Dr. med. H. Eiffert

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. S. Blaschke-Steinbrecher

Ko-Referent/in: Prof. Dr. Dr. med. H. Eiffert

Drittreferent/in: Prof. Dr. R. Dressler

Datum der mündlichen Prüfung: 22.03.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Evaluation der antibiotischen Therapie bei Patienten mit der Diagnose „Ambulant erworbene Pneumonie“" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 01.03.2022

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1. Einleitung.....	1
1.1 Ambulant erworbene Pneumonie.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	2
1.1.2 Diagnosestellung der CAP	2
1.1.3 Erregerspektrum	3
1.1.4 Risikostratifizierung: Einteilung der CAP-Patienten in Risikoklassen.....	4
1.1.5 Mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie der CAP nach Risikogruppen	6
1.1.6. CAP als eine schwere Volkskrankheit.....	8
1.2. Zielsetzung	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Studiendesign.....	13
2.2 Studienablauf.....	17
2.3 Ethische Aspekte und rechtliche Bestimmungen.....	18
2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse.....	20
3.1 Deskriptive Statistik.....	20
3.1.1 Patientenkollektiv	20
3.1.2 Labor	20
3.1.3 Initial eingesetzte antibiotische Therapie	21
3.1.4 Applikationsart und Verlauf der antibiotischen Therapie.....	21
3.1.5 Klinische Wirksamkeit der antibiotischen Therapie.....	22
3.1.6 Mittlere stationäre Verweildauer	24
3.1.7 Letalitätsrate	25
3.2 Verlauf der antibiotischen Therapie in den CRB-65-Score-Subgruppen.....	25
3.2.1 CRB-65-Score-0-Gruppe	26
3.2.2 CRB-65-Score-1-Gruppe	26
3.2.3 CRB-65-Score-2-Gruppe	27
3.2.4 CRB-65-Score-3-Gruppe	27
3.2.5 CRB-65-Score-4-Gruppe	28
3.3 Dauer der antibiotischen Therapie	29

3.4 Auswertung der mikrobiologischen Diagnostik	29
3.4.1 Erregerspektrum	30
3.4.2 Mikrobiologische Wirksamkeit der antibiotischen Therapie	32
3.5 Statistische Analyse des Endpunktes „stationäre Verweildauer“	33
3.5.1 Statistische Analyse des Einflusses der Parameter Alter, CRB-65-Score bei der Aufnahme und Eskalation der auf der Notaufnahme verordneten antibiotischen Therapie auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“	33
3.5.2 Statistische Analyse des Einflusses des Parameters „initialer CRB-65-Score“ auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“	36
3.6 Statistische Analyse des Endpunktes „Exitus letalis“	37
3.6.1 Statistische Analyse des Einflusses der Parameter „Alter“, „initialer CRB-65-Score“, „CRP-Wert bei der Aufnahme“ und „Eskalation der auf der Notaufnahme verordneten antibiotischen Therapie“ auf den Endpunkt „Exitus letalis“	37
3.6.2 Statistische Analyse des Einflusses des Parameters „Alter“ auf den Endpunkt „Exitus letalis“	38
4. Diskussion	40
4.1 Antibiotische Therapie des untersuchten Patientenkollektivs der UMG	40
4.2 Mikrobiologische Diagnostik des untersuchten Patientenkollektivs der UMG	43
4.2.1 Mikrobiologie – Wegweiser bei der antibiotischen Therapie der CAP?	43
4.2.2 Erregerspektrum der durchgeführten mikrobiologischen Diagnostik	45
4.2.3 Überprüfung der mikrobiologischen Wirksamkeit der antibiotischen Therapie	46
4.3 Letalität des untersuchten Patientenkollektivs in der UMG	46
5. Zusammenfassung.....	49
6. Literaturverzeichnis.....	51

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CRB-65-Risikoscore	4
Abbildung 2: Altersaufbau der ausländischen Bevölkerung Deutschlands 2019 nach Migrationshintergrund	10
Abbildung 3: Vorausberechnung der Fallzahlsteigerung der stationär behandelten CAP	11
Abbildung 4: SOP Notfalldiagnostik und Therapie CAP	16
Abbildung 5: Patientenanzahl in den Subgruppen nach dem CRB-65-Score.....	20
Abbildung 6: Initial eingesetztes Antibiotikaspektrum	21
Abbildung 7: Umstellung der antibiotischen Therapie unter dem Aspekt „Berücksichtigung eines Antibiogramms“	21
Abbildung 8: Klinische Wirksamkeit der initial eingesetzten Antibiotika und Applikationsart der klinisch unwirksamen Antibiotika.....	22
Abbildung 9: Antibiotika, die zu keiner Verbesserung des klinischen Patientenzustands führten .	23
Abbildung 10: Klinischer Zustand der mit Antibiotika behandelten Patienten während des stationären Aufenthaltes	23
Abbildung 11: Mittlere stationäre Aufenthaltsdauer je nach Stationsart in Tagen.....	24
Abbildung 12: Anzahl der verstorbenen Patienten nach Todesursachen aufgeschlüsselt	25
Abbildung 13: Verlauf der Antibiotikagaben in der CRB-6-Score-0-Gruppe.....	26
Abbildung 14: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-1-Gruppe.....	26
Abbildung 15: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-2-Gruppe.....	27
Abbildung 16: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-3-Gruppe.....	28
Abbildung 17: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-4-Gruppe.....	28
Abbildung 18: Anzahl der Probeentnahmen für die mikrobiologische Diagnostik.....	29
Abbildung 19: Erregerspektrum eingeteilt nach Detektionsursprung und Infektiosität	30
Abbildung 20: Das erhobene Studiererregerspektrum in Prozent.....	32
Abbildung 21: Testgerechte Umstellung der initial begonnenen antibiotischen Therapie nach der Erregeridentifikation	33
Abbildung 22: A: Darstellung als Boxplot, B: einfaches Streudiagramm	34
Abbildung 23: Boxplot zu den Gruppen „eine/keine Eskalation der antibiotischen Therapie“ in Bezug auf die „stationäre Verweildauer“	35
Abbildung 24: Stationäre Verweildauer der Probanden nach der CRB-65-Score-Einteilung	36
Abbildung 25: Der Parameter „Alter“ in Bezug auf den Exitus letalis.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie	4
Tabelle 2: qSOFA-Score – quick sequential organ failure assessment.....	5
Tabelle 3: Empirische Antibiotikatherapie bei CAP.....	8
Tabelle 4: Bevölkerungszahl nach Geschlecht im Jahr 2018.....	9
Tabelle 5: Dokumentationsbogen – Study Flow Chart.....	17
Tabelle 6: Mittlere Dauer der antibiotischen Therapie nach CRB-65-Score Gruppe.....	29
Tabelle 7: Anzahl der Erreger eingeteilt nach Detektionsursprung und Infektiosität	30
Tabelle 8: Das erhobene Erregerspektrum in Bezug auf die ambulant erworbene Pneumonie	31
Tabelle 9: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf die Zielgröße Exitus letalis	37
Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test zu dem Parameter „Alter“	38

Abkürzungsverzeichnis

ATS	<i>American thoracic Society</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CAP	<i>community acquired pneumonia</i> , ambulant erworbene Pneumonie
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRB-65-Score	<i>mental confusion, respiratory rate, blood pressure, age</i>
CRP	C-reaktives Protein
CURB-Score	<i>mental confusion, urea, respiratory rate, blood pressure</i>
DS-CRB-65-Score	<i>comorbid diseases /oxygen saturation, mental confusion, respiratory rate, blood pressure, age</i>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ESBL	<i>Extended-spectrum beta-lactamasen</i>
ESI	<i>Emergency severity index</i>
GSC-Score	<i>Glasgow Coma Scale</i>
HAP	<i>hospital acquired pneumonia</i> , nosokomial erworbene Pneumonie
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
ICU	<i>Intensive Care Unit</i> , Intensivstation
IMC	<i>Intermediate Care</i> , Überwachungsstation
INA	Interdisziplinäre Notaufnahme
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
LKE	Ligendkrankeneingang
n. d.	<i>not done</i> , nicht erfasst
NC	<i>Normal Care</i> , Normalstation
PaO ₂ / FIO ₂	der arterielle Sauerstoffpartialdruck / Sauerstoffkonzentration der Einatemluft
PCV 13	<i>Pneumococcal Conjugate Vaccine 13</i>
QS-Med	Dokumentation der externen Qualitätssicherung nach §136 und §137 SGB V
qSOFA-Score	<i>quick sequential organ failure assessment</i>
SA	Standardabweichung
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>

SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
V4	Visite 4
VAS	Visuelle Analogskala

1. Einleitung

1.1 Ambulant erworbene Pneumonie

Als Pneumonie bezeichnet man eine akute oder chronische Lungenentzündung, die sowohl die Alveolen – die funktionellen Einheiten der Lungen, in denen bei der Atmung der Gasaustausch zwischen den Blutgefäßen und der Luft stattfindet – als auch das Interstitium der Lungen betreffen kann (Herold und Randerath 2015). Diese lässt sich nach dem Entstehungsort in zwei weitere Arten einteilen: ambulant erworbene Pneumonie (CAP: *community acquired pneumonia*) und nosokomial erworbene Pneumonie (HAP: *hospital acquired pneumonia*). CAP ist eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms eines erwachsenen Patienten ohne Abwehrschwäche, wobei ausgeschlossen werden muss, dass diese im Krankenhaus bzw. innerhalb der ersten vier Wochen nach Entlassung erworben sein könnte (Höffken et al. 2005). HAP ist definitionsgemäß eine Pneumonie, die nach 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme bzw. bei Patienten entsteht, die bis vor drei Monaten hospitalisiert waren (Ewig et al. 2016). Diese Einteilung bestimmt die Wahl der Therapie. Die Infektion erfolgt am häufigsten über den aerogenen Weg.

Es gibt unterschiedliche Verlaufsformen bei dieser Erkrankung. Um die dazugehörigen klinischen Symptome zu verstehen, müssen die beiden Verlaufsformen genauer erläutert werden. Man unterscheidet zwischen der sogenannten typischen Verlaufsform oder klassischer Pneumonie und der atypischen Verlaufsform oder interstitieller Pneumonie. Eine scharfe Abgrenzung ist jedoch nicht immer möglich. Die führenden Symptome der typischen Pneumonie können akut auftretendes Fieber, Schüttelfrost, Dyspnoe und produktiver oder unproduktiver Husten, Hypotonie sowie Verwirrtheit sein (Dalhoff 2011). Bei der atypischen Pneumonie hingegen finden sich mildere klinische Symptome, wie schleichender Krankheitsbeginn, Kopf- und/oder Gliederschmerzen, reduzierter Allgemeinzustand, trockener Husten und Dyspnoe. Die Dyspnoe resultiert aus dem in dem Alveolarraum gesammelten entzündlichen Exsudat. Bei dem Exsudat handelt es sich um einen Erguss, der meist durch einen entzündlichen Prozess bedingt und auf den Austritt von protein- und zellhaltiger Flüssigkeit aus Blut- und Lymphgefäßen zurückzuführen ist (Blind 2019). Dabei erschwert er den Gasaustausch zwischen Alveolen und Blutgefäßen, sodass es zu einer Untersättigung des arteriellen Blutes mit Sauerstoff kommt. Dieser Zustand kann zu einer lebensbedrohlichen Situation führen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 1998).

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der CAP in Deutschland liegt bei etwa 9,7 Fällen pro 1000 Personen, was einer Gesamtzahl von mehr als 660 000 Patienten pro Jahr entspricht. Etwa 46,5 % der Patienten wurden stationär behandelt. Ab dem 70. Lebensjahr werden Patienten häufiger hospitalisiert. Eine hohe Krankenhausletalität von circa 13 % bleibt unverändert unzufriedenstellend (Kolditz und Ewig 2017).

Im Jahr 2016 wurden insgesamt 304 632 (davon 57 % männlich, 43 % weiblich) aus dem Krankenhaus entlassene vollstationäre Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Pneumonie (ICD 10: J12-J18) vom statistischen Bundesamt verzeichnet, was eine Reduktion um 1,7 % zum Jahr zuvor ergab. Es gab 10 559 Todesfälle – 26,3 je 100 000 Einwohner – die Grippe oder Pneumonie als Ursache hatten, sodass eine Zunahme der schwerwiegenden Verläufe um 24 % zum Vorjahr vorlag. Außerdem verzeichnete das statistische Bundesamt Gesundheitskosten für die Grippe-/Pneumoniefälle im Jahr 2015 in Höhe von 1.232.000.000 Euro bei Männern und 944.000.000 Euro bei Frauen (Statistisches Bundesamt 2018).

Die ambulant erworbene Pneumonie ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten mit hoher Letalität und darf deshalb nicht unterschätzt werden.

1.1.2 Diagnosestellung der CAP

Für die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie sind folgende klinische Kriterien wegweisend: Atemwegssymptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe, Thoraxschmerz) und Allgemeinsymptome (Fieber, Hypothermie, Krankheitsgefühl, „grippale“ Symptome, Kreislaufbeschwerden, Bewusstseinsstörung) in Verbindung mit Untersuchungs- und Auskultationsbefunden wie Tachypnoe, Tachykardie, arterieller Hypotonie und/oder fein- bis mittelblasigen Rasselgeräuschen (Kolditz und Ewig 2017). Weitere diagnostische Untersuchungen beinhalten eine konventionelle Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen (Abgrenzung zur akuten Bronchitis und somit Vermeidung unnötiger Antibiotikaverordnungen) und laborchemische Blutbilduntersuchungen mit Differenzialblutbild. Hinzu kommt die Bestimmung des C-reaktiven Proteins im Serum, um die nichtinfektiösen pulmonalen Infiltrate abzuklären, wobei diese auch als Verlaufskontrolle des Krankheitsbildes genutzt werden kann. Abschließend ist die Analyse der arteriellen oder kapillären Blutgasanalyse beziehungsweise der Sauerstoffsättigung durchzuführen (Ewig et al. 2016). Klinische Symptome und ein Serum-CRP-Wert über 30 mg/L deuten auf das Vorliegen einer bakteriellen Infektion hin (Creutz und Suttorp 2015). Besondere Vorsicht

ist bei der Diagnose der atypischen Pneumonie geboten: eine Diskrepanz zwischen Befunden bei der Auskultation der Lungen und positivem Ergebnis des Röntgen-Thorax kann vorkommen. Außerdem kann nicht immer von einer Leukozytose (erhöhte Leukozytenzahl) ausgegangen werden. So kann eine relative Lymphozytose (erhöhte Lymphozytenzahl) ebenso vorliegen (Herold und Randerath 2015).

Eine große Bedeutung hat außerdem die mikrobiologische Diagnostik, die bei positiven Ergebnissen für die weitere antibiotische Therapie oder Umstellung dieser hilfreich ist. Dazu gehören Blutkulturen, deren Entnahme vor der Gabe der empirischen antibiotischen Therapie erfolgen sollte, Sputumkultur und Urin-Antigentest auf Legionellen bei anamnestischem Verdacht auf Legionellen (zum Beispiel Reiseanamnese, Kontakt zu potenziell kontaminiertem Wasser, Immundefizit) (Dalhoff 2011). Das Material aus den von Patienten abgegebenen Proben wird kulturell angezchtet und anschließend einer mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Wenn Erreger in der Blutkultur nachgewiesen wurden, kann das als sicherster ätiologischer Beweis angesehen werden (Ewig et al. 2016). Bei so einer umfassenden Diagnostik darf aber auch nicht vergessen werden, dass sich gerade ältere Patienten häufig oligosymptomatisch und/oder mit extrapulmonalen Symptomen wie Verwirrtheit, Durchfall, Verschlechterung des Allgemeinzustands, gegebenenfalls nur mit diesen, präsentieren. Demgegenüber steht aber auch die atypische bzw. interstitielle Pneumonie, die sich nicht selten monosymptomatisch demaskieren könnte (Herold und Randerath 2015).

1.1.3 Erregerspektrum

Das Erregerspektrum der CAP kann nicht mit hundertprozentiger Sicherheit ermittelt werden. Dieses weist nicht nur regionale Unterschiede, sondern auch Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Erreger auf, je nachdem, wo die Infektion ihren Ursprung hat. Der mit Abstand häufigste Erreger der CAP ist *Streptococcus pneumoniae*, der mit einer Häufigkeit von 40-50 % identifiziert werden kann, gefolgt von *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* und respiratorischen Viren, wie zum Beispiel Adeno-/Influenza-/RS-Viren. Diese Erreger kommen mit einer Häufigkeit von 5-10 % vor. Seltene Erreger hingegen sind *Legionella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*. Sie kommen in weniger als 5 % der Fälle vor. Die Tabelle 1 stellt alle oben genannten Erreger zusammenfassend dar.

Tabelle 1: Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie

Häufigkeit bei CAP	Erreger (CAPNETZ-Daten Deutschland)
Sehr häufig (40-50 %)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gelegentlich (5-10 %)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Respiratorische Viren: RS-Viren, Adenoviren, Influenzaviren
Selten (< 5 %)	<i>Legionella spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Chlamyphila pneumoniae</i>
Ca. 20-25 %	Erreger ungeklärt

Nach Herold und Randerath (2015), die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Herold.

1.1.4 Risikostratifizierung: Einteilung der CAP-Patienten in Risikoklassen

Die Notaufnahmen tragen eine große Verantwortung bei der Identifikation vital gefährdeter Patienten. Der Zustand jedes einzelnen Patienten muss dazu exakt eingeschätzt werden, die richtige Risikoklasse ermittelt und somit eine individuelle Therapie angeordnet werden. Hierzu eignet sich der CRB-65-Score (Abb. 1).

CRB-65-Score
Pneumonie-bedingte Desorientiertheit (Mental confusion) Atemfrequenz ≥ 30 /min (Respiratory Rate) Blutdruck (systolisch < 90 mmHg oder diastolisch ≤ 60 mmHg (Blood Pressure)) Alter > 65 Jahre (Age > 65 years)
Die Risikoklasse wird durch Addition jeweils eines Punktes für ein Kriterium erreicht
Eingruppierung der Patienten in die Risikoklassen:
1. Risikoklasse 1 = 0 vorhandene Kriterien nach CRB-65 (Sterblichkeit niedrig: ca. 1 Prozent) 2. Risikoklasse 2 = 1-2 vorhandene Kriterien nach CRB-65 (Sterblichkeit niedrig: ca. 8 Prozent) 3. Risikoklasse 3 = 3-4 vorhandene Kriterien nach CRB-65 (Sterblichkeit hoch: ca. 31-34 Prozent)

Abbildung 1: CRB-65-Risikoscore

Modifiziert nach Creutz und Suttrop (2015), die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des deutschen Ärzteverlags.

Zur Ermittlung des prognostisch wichtigen CRB-65-Scores wird jeweils ein Punkt für jeden einzelnen Parameter (*mental confusion, respiratory rate, blood pressure, age*) vergeben und addiert. So ergibt sich ein Score von mindestens 0 bis maximal 4.

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass der CRB-65-Score sich als besonders praktikabel erwiesen hat. Bauer et al. hatten den CRB, CRB-65-Score und CURB-Score als prädiktive Faktoren für die Risikoeinschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit verglichen und kamen zum Ergebnis, dass CRB-65-Score leichter anzuwenden sei (2006). Nichts destotrotz hat jeder Score nur begrenzte Aussagekraft. Ein und derselbe Patient kann abhängig vom verwendeten Score unterschiedlich eingeschätzt werden. Hierzu sei ein Beispiel angeführt: Ein sechzigjähriger orientierter Patient mit einer schweren CAP, wobei Atemfrequenz 26 Atemzüge pro Minute und Blutdruck 95/65 mmHg betragen, hatte zusätzlich eine Sepsis, welche die Anwendung des qSOFA-Scores erlaubte. Der qSOFA-Score (quick sequential organ failure assessment) ist der neueste Wertmaßstab für Patienten mit Verdacht auf Sepsis in der Notaufnahme (Tab. 2).

Tabelle 2: qSOFA-Score – quick sequential organ failure assessment

qSOFA-Score	
Kriterien	Punkte
Atemfrequenz $\geq 22/\text{min}$	1
Bewusstseinsveränderung	1
Systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mmHg}$	1

Modifiziert nach Weis et al. (2017).

Problematisch bleibt, dass unter Verwendung beider Scores bei einem Patienten zwei unterschiedliche Ergebnisse resultieren können: Einerseits hätte der Patient ein niedriges Letalitätsrisiko (laut CRB-65-Score), andererseits hätte er eine Sepsis und es bestünde somit die Notwendigkeit einer Verlegung auf die Intensivstation (laut qSOFA-Score) (Evangelatos und Gerlach 2018). Das verdeutlicht, dass Abweichungen von dem CRB-65-Score erlaubt sind und besonders eine schwergradige CAP zügig diagnostiziert werden muss.

Eine mögliche Verbesserung des CRB-65-Scores wurde in einer Studie von Kodlitz et al. (2015) vorgestellt. Die Autoren schlagen den DS-CRB-65-Score vor, wobei D für *comorbid Diseases*/Komorbiditäten und S für *oxygen Saturation*/Sauerstoffsättigung stehen. Die Autoren stellten fest, dass die zwei zusätzlichen Parameter die Risikostratifizierung der CAP verbessern könnten, was ein besseres Outcome nach sich ziehen würde (Kolditz et al. 2015).

In Deutschland hat sich trotz dessen der CRB-65-Score etabliert, der Ärzten und Ärztinnen hilft, ihre Patienteneinschätzung ohne zusätzliche Laborwerte zu objektivieren.

Die Einteilung der CAP erfolgt nach Schweregraden und Risikogruppen in leichtgradig (CRB-65-Score = 0), mittelschwer (CRB-65-Score = 1-2) und schwergradig (CRB-65-Score > 2). Von dieser Einteilung hängt die Entscheidung ab, ob der Patient im Krankenhaus bleiben muss. Eine leichtgradige CAP kann ambulant behandelt werden, die mittelschwere CAP auf einer Normalstation und die schwergradige CAP auf einer IMC oder Intensivstation mit Monitoring der Vitalparameter des betroffenen Patienten. Da jedoch die Anwendung des CRB-65-Scores Limitationen hat und die Notwendigkeit einer zeitnahen Diagnosestellung besonders bei der schwergradigen CAP gegeben ist, können dazu die modifizierten Kriterien der *American Thoracic Society* (ATS) benutzt werden, die in Major- und Minor-Kriterien unterteilt wurden (Ewig et al. 1998). Falls eine der zwei folgenden Variablen – erstens die Notwendigkeit der Gabe der Vasopressoren länger als vier Stunden oder ein septischer Schock, zweitens die Notwendigkeit der Intubation oder maschinellen Beatmung – bei der Aufnahme vorliegt oder im Verlauf auftritt, gilt dies als ein Major-Kriterium. Als Minor-Kriterien gelten bei Aufnahme (mit mindestens zwei oder drei folgenden Kriterien) eine schwere respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$), multilobuläre Infiltrate in der Röntgenthoraxaufnahme oder ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg.

Die Mortalität der Patienten mit der Diagnose CAP ist von dem Schweregrad der Erkrankung abhängig. Bei Patienten mit einem niedrigen Schweregrad, die in der Regel ambulant behandelt werden, beträgt sie 1-2 %. Bei den hospitalisierten Patienten steigt sie auf 10-20 % und ihren Gipfel – fast 50 % – erreicht sie bei den Patienten auf einer Überwachungsstation (Hauptmeier und Rohde 2013).

1.1.5 Mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie der CAP nach Risikogruppen

Nach der oben erläuterten Risikogruppeneinteilung richtet sich auch die mikrobiologische Diagnostik und antibiotische Therapie.

In der Gruppe mit der leichtgradigen CAP ist eine mikrobiologische Diagnostik im Regelfall nicht erforderlich (Ewig et al. 2016). Als antibiotische Therapie für diese Risikogruppe wird eine Monotherapie mit Amoxicillin empfohlen, vorausgesetzt, es liegen keine schweren Komorbiditäten und keine Antibiotikavorthapien in den vorausgehenden drei Monaten vor. Falls Komorbiditäten vorhanden sind, ist hochdosiertes Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Präparat das Mittel der Wahl. Bei Patienten mit Penicillinunverträglichkeit kann

ein neueres Makrolid oder Doxycyclin oder ein Fluorchinolon verabreicht werden. Beim Vorliegen der Risikofaktoren für gramnegative oder resistente Erreger ist eine Kombinationstherapie, bestehend aus Amoxicillin und einem β -Lactamaseinhibitor, indiziert (Creutz und Suttorp 2015). Im ambulanten Setting kann die Therapie oral verabreicht werden.

In der Risikogruppe der mittelschweren CAP ist laut der S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“ (Ewig et al. 2016) folgende mikrobiologische Diagnostik erforderlich: Mindestens zwei Blutkulturpaare; zweitens ein Urin-Antigentest auf Legionellen; drittens ein verwertbares Sputum, bei dem eine Gramfärbung plus Kulturanlage innerhalb von zwei bis vier Stunden stattgefunden haben soll (ist dies nicht möglich, soll eine Sputumuntersuchung unterlassen werden); viertens ein Urin-Antigentest auf Pneumokokken, falls ein Verdacht auf Pneumokokkenpneumonie besteht oder um die Therapie zu fokussieren. Die antibiotische Therapie dieser Risikogruppe sollte sich folgendermaßen gestalten: Aminopenicilline mit β -Lactamaseinhibitor in Kombination mit Makroliden. Alternativ stehen Cephalosporine der Klasse 2 oder 3a oder Fluorchinolone zur Verfügung. Die Therapie soll parenteral verabreicht werden. Eine Ausnahme stellen Fluorchinolone aufgrund ihrer hohen oralen Bioverfügbarkeit dar (Creutz und Suttorp 2015). In der Risikogruppe, die in der S3-Leitlinie (Ewig et al. 2016) zur schwergradigen CAP eingestuft wird, gleicht die erforderliche mikrobiologische Diagnostik derer der Gruppe mit der mittelschweren CAP. Bei der antibiotischen Therapie kommt folgende Therapie zum Einsatz: Ein β -Laktam mit breitem Spektrum (Piperacillin/Tazobactam, Cefotaxim oder Ceftriaxon) kombiniert mit einem Makrolid, wobei das Makrolid nach drei Tagen abgesetzt werden kann, wenn eine Besserung der klinischen Symptomatik festgestellt wurde. Bei Patienten ohne septischen Schock stünde außerdem eine Monotherapie mit einem Fluorchinolon zur Verfügung (Ewig et al. 2016). Bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen antibiotischen Therapie oder bei vorbekannten strukturellen Lungenkrankheiten sollte die sogenannte „Pseudomonaslücke“ berücksichtigt werden – dann ist das Mittel der Wahl ein β -Lactam, das sowohl gegen Pneumokokken als auch gegen Pseudomonas wirksam ist: Piperacillin plus Sulbactam, Tazobactam, Cefepim, Imipinem, Meropenem oder ein Fluorchinolon mit den gleichen Eigenschaften (Ciprofloxacin, Levofloxacin). Die Therapie soll parenteral erfolgen (Creutz und Suttorp 2015). Eine Zusammenfassung der antibiotischen Therapie kann aus der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3: Empirische Antibiotikatherapie bei CAP

Behandlungsort	Bevorzugte Therapieoption	Substanzen/Tagesdosis
Ambulante Therapie ohne antibiotische Vorbehandlung oder schwere Begleiterkrankung	Mittel der Wahl: Aminopenicillin p.o. Alternativ: Makrolid p.o. Tetracyclin p.o.	Amoxicillin = 70 kgKG: 3 × 1 g p.o. < 70 kgKG: 3 × 0,75 g p.o. Azithromycin 1,5 g Gesamtdosis p.o. Clarithromycin 2 × 500 mg p.o. Doxycyclin initial 1 × 200 mg p.o. = 70 kgKG: 1 × 500 mg p.o. < 70 kgKG: 1 × 100 mg p.o.
Ambulante Therapie mit antibiotischer Vorbehandlung oder schweren Begleiterkrankungen oder Heimbewohner	Mittel der Wahl: Aminopenicillin/ β-Lactamaseinhibitor p.o. Alternativ: Fluorchinolon II/IV p.o.	Amoxicillin/Clavulansäure 2 × 875/125 mg p.o. Ampicillin/Sulbactam 2 × 750 mg p.o. Moxifloxacin 1 × 400 mg p.o. Levofloxacin 1 × 500 mg p.o.
Therapie auf Normalstation	Mittel der Wahl: β-Lactam i.v. ggfs.s.+ Makrolid i.v./p.o. Alternative: Fluorchinolon II/IV i.v./p.o.	Ceftriaxon 1 × 2 g i.v. Cefotaxim 3 × 2g i.v. Amoxicillin/Clavulansäure 3 × 2,2 g i.v. Ampicillin/Sulbactam 3 × 3 g i.v. ggfs.s. + Clarithromycin 2 × 500mg i.v. oder orales Makrolid wie oben Moxifloxacin 1 × 400 mg i.v. oder p.o. Levofloxacin 1–2 × 500 mg i.v. oder p.o.
Therapie auf Intensivstation	Mittel der Wahl: β-Lactam i.v.+ Makrolid i.v. Alternative bei Pat. ohne septischen Schock/invasive Beatmung: Fluorchinolon i.v.	Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g i.v. Ceftriaxon 1 × 2–4 g i.v. Cefotaxim 3–4 × 2 g i.v. + Clarithromycin 2 × 500 mg i.v. Levofloxacin 2 × 500 mg i.v. Moxifloxacin 1 × 400 mg i.v.

Nach Creutz und Suttorp (2015), die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des deutschen Ärzteverlags.

1.1.6. CAP als eine schwere Volkskrankheit

Die demografische Entwicklung unserer Bevölkerung hat einen starken Einfluss auf die gesamte Gesundheitsversorgung. Ihre weitere Entwicklung sollte bereits heutzutage berücksichtigt werden. Der Bevölkerungsstand im Jahr 2016 betrug 82,5 Millionen Menschen (Großbecker et al. 2018). Am 31.12.2018 betrug dieser 83,01 Millionen – eine Steigerung um circa eine halbe Million. Sogar innerhalb eines Jahres wird ein Anstieg der Bevölkerungsanzahl sichtbar (Tab. 4).

Tabelle 4: Bevölkerungszahl nach Geschlecht im Jahr 2018

Bevölkerungsstand	31.03.2018	30.06.2018	30.09.2018	31.12.2018
	1000			
Insgesamt	82 793,8	82 887,0	82 979,1	83 019, 2
männlich	40 854,2	40 907,0	40 953,7	40 966,7
weiblich	41 939,5	41 980,0	42 025,4	42 052,5

Modifiziert nach Statistisches Bundesamt (2019a), die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des statistischen Bundesamtes.

Nennenswert ist zudem, dass die Zunahme der Bevölkerung ebenfalls durch die Migration bedingt ist. Im Jahr 2011 betrug die ausländische Bevölkerung nach dem Ausländerzentralregister 6 931 000, im Jahr 2018 bereits 10 915 000 Menschen (Statistisches Bundesamt 2019b).

In der Altersverteilung der Bevölkerung wird es Änderungen geben. Die Reduktion der Geburtenrate wird eine Alterung der Gesellschaft nach sich ziehen (Schaaf et al. 2015). Betrachtet man die deutsche Bevölkerung ohne Migrationshintergrund, ist es nicht zu übersehen, dass der größte Anteil dieser ein Alter zwischen 50-70 Jahren hat. Bei der Betrachtung der Altersverteilung der ausländischen Bevölkerung im Jahr 2019 wird ersichtlich, dass der größte Teil dieser im Alter zwischen 25 und 50 Jahren liegt (Abb. 2). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Tendenz in Richtung älterer Gesellschaft zum Vorschein kommt.

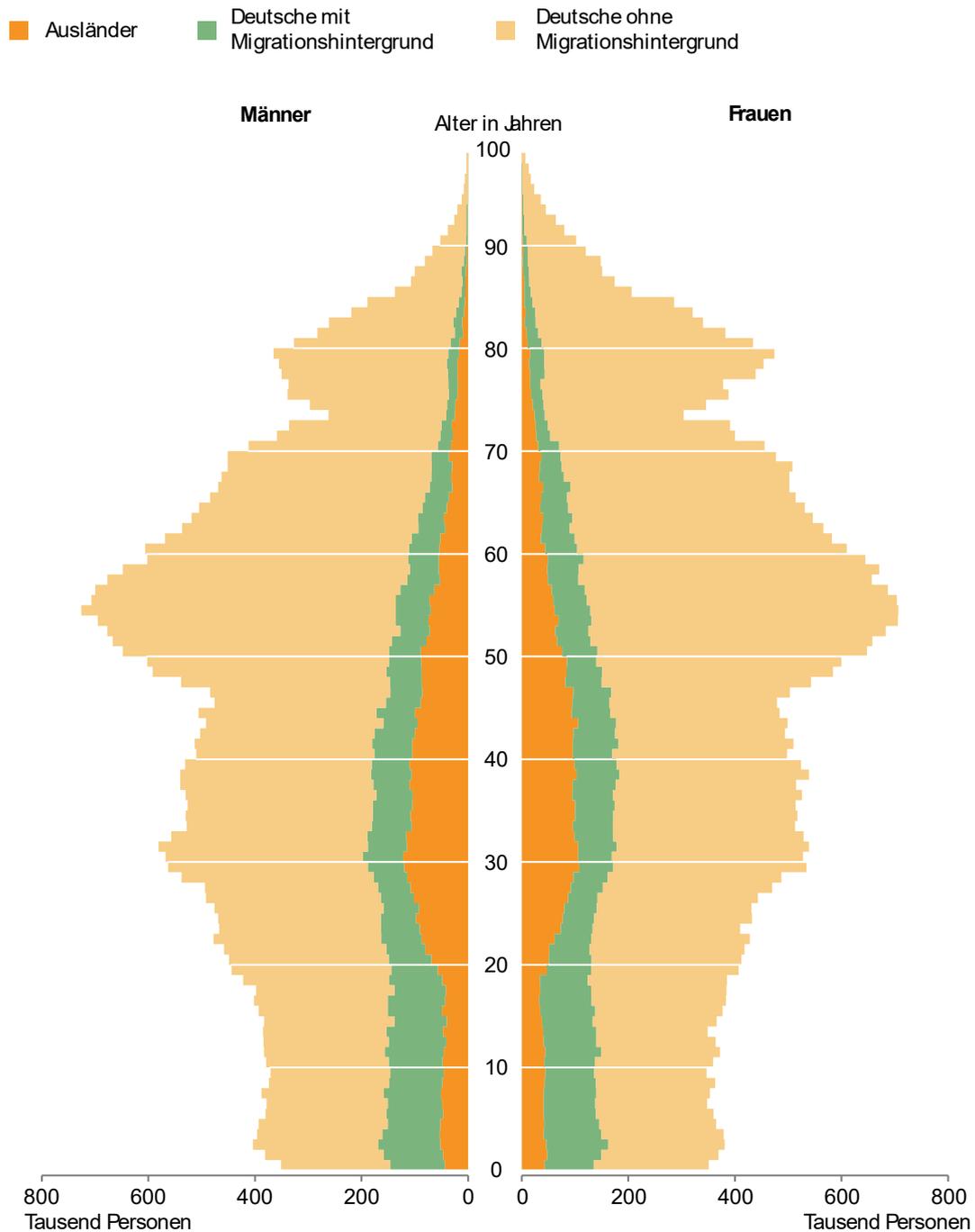


Abbildung 2: Altersaufbau der ausländischen Bevölkerung Deutschlands 2019 nach Migrationshintergrund. Ergebnisse des Mikrozensus.
 Nach Statistisches Bundesamt (2019b), die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des statistischen Bundesamtes.

Die Lebenserwartung der Bevölkerung steigt: In den letzten 50 Kalenderjahren kam es beispielsweise zu einer Verlängerung von elf Jahren (Scholz 2018). Vorausschauend betrachtet wäre zu erwarten, dass auch die eingewanderten Mitbürger eine Herausforderung in Form von altersbedingten Erkrankungen durch die hohe Lebenserwartung darstellen könnten. Die Vermutung, dass diese älteren Menschen zum größten Teil gehäuft in

Krankenhäusern vorstellig werden und dort stationär aufgenommen werden, kann somit in Erwägung gezogen werden. Die Kombination unterschiedlicher altersbedingter Erkrankungen wie Diabetes, Herzinfarkt, Krebs und Demenz reduzieren den Allgemeinzustand der betagten Menschen. Dies macht sie immobiler, krankheitsanfälliger und führt dazu, dass eine ambulante Behandlung unmöglich bleibt. Folglich kommt es zu einem Anstieg der Fallzahlen der stationären Patienten. Diese Fallzahlerhöhung betrifft auch Patienten mit der ambulant erworbenen Pneumonie. Die Jahreskategorien ab 70 Jahren aufwärts weisen grob gesehen eine deutliche Steigerung der Fallzahlen auf. Ungefähr ab dem Jahr 2030 kommt es zu einem drastischen Anstieg in den Altersgruppen 70-79 Jahre, 80-89 Jahre und in der Gruppe ab 90 Jahren (Abb. 3) (Schaaf et al. 2015).

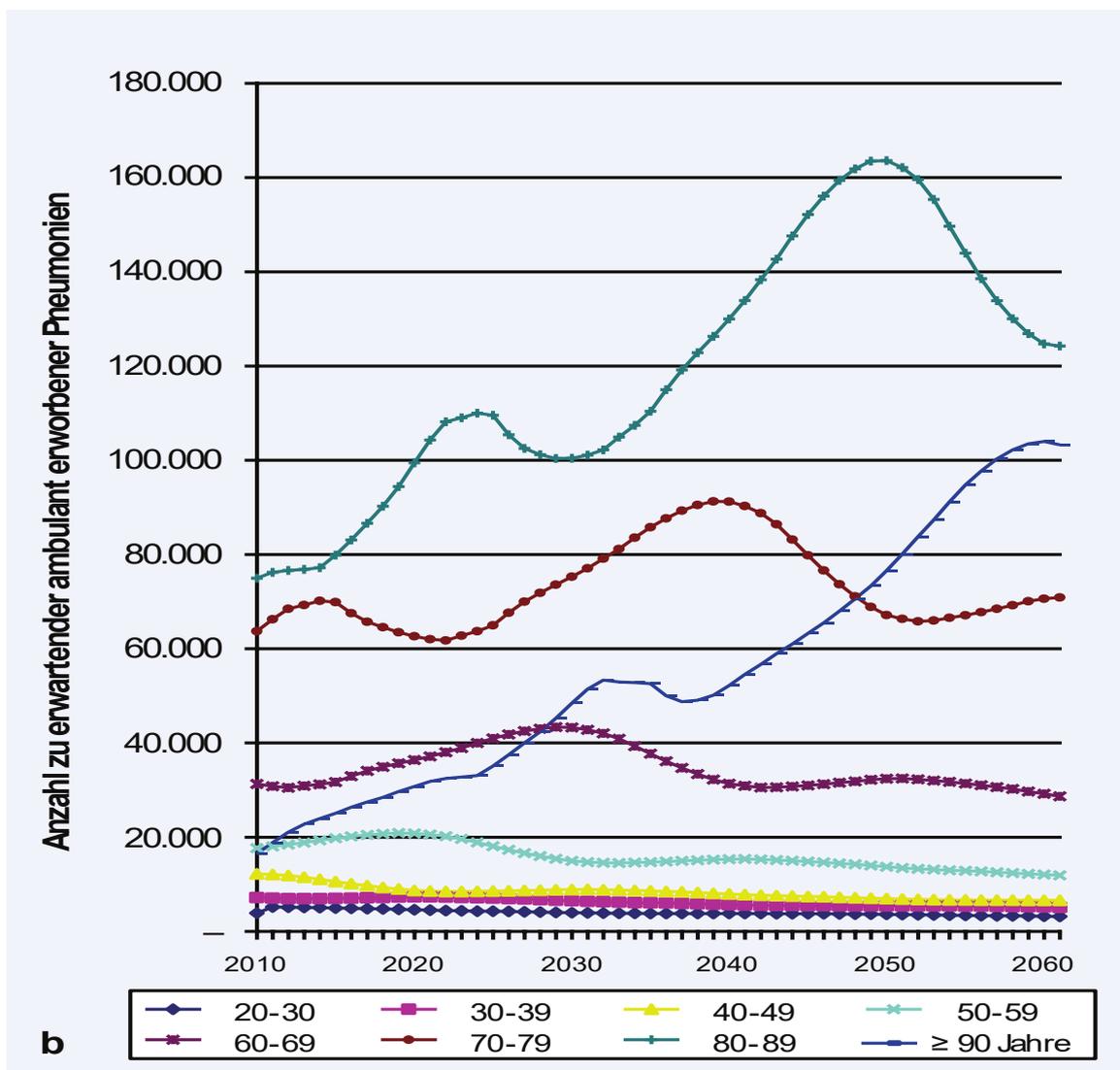


Abbildung 3: Vorausberechnung der Fallzahlsteigerung der stationär behandelten CAP
 Nach Schaaf et al. (2015), die Verwendung erfolgt mit Springer Nature Lizenz Nr.: 4934191310784.

Nicht zu vergessen ist, dass jeder Krankenhausaufenthalt für ältere, schwerkranke Patienten ein gewisses gesundheitliches Risiko darstellen kann, das nicht immer zu beheben ist (Ewig et al. 2016). Dies kann zu einem Teufelskreis führen. Logischerweise bringt eine höhere Anzahl der stationär behandelten Patienten höhere Ausgaben im Bereich der Gesundheitsversorgung mit sich.

1.2. Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der Güte der antibiotischen Therapie bei Patienten/-innen mit ambulant erworbener Pneumonie in Bezug auf die Endpunkte stationäre Verweildauer und Exitus letalis. Dazu soll die Qualität der antibiotischen Therapie unter der Berücksichtigung folgender Parameter überprüft werden: a) Auswahl des Antibiotikums, b) Dosierung des Antibiotikums, c) Applikationsmodus des Antibiotikums, d) Dauer der Therapie, e) klinische Wirksamkeit und f) mikrobiologische Wirksamkeit.

Das sekundäre Ziel ist die Identifizierung potenzieller Schwachpunkte, um Strategien zur Optimierung der Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie zu entwickeln.

2. Material und Methoden

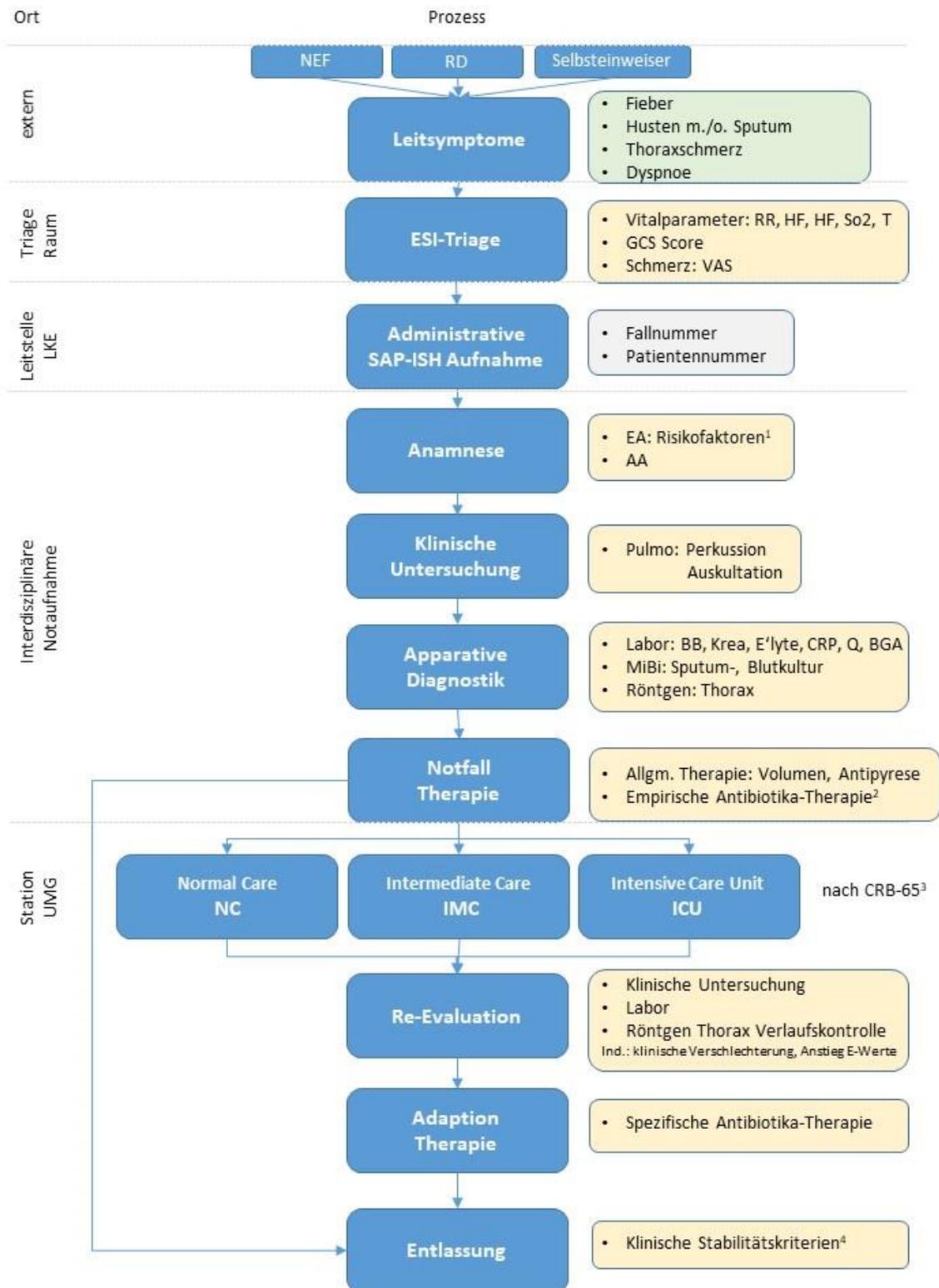
2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische klinische Studie. Ein Antrag zur Prüfung bei der zuständigen Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen wurde vor Beginn dieser klinischen Studie eingereicht und genehmigt (Antragsnummer 21/3/17).

Dabei wurden die Daten aller Patienten, die im Zeitraum März 2016 bis einschließlich Juli 2017 mit der Diagnose „ambulant erworbene Pneumonie“ über die Interdisziplinäre Notaufnahme stationär in die Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen wurden, zu mehreren im Studienprotokoll festgelegten Zeitpunkten erhoben. Es wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Zu den Einschlusskriterien gehörten Alter ≥ 18 Jahre und das Vorliegen der Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie. Alter < 18 Jahre und das Vorhandensein der Diagnose einer Non-CAP, AECOPD oder nosokomialer Pneumonie zählten zu den Ausschlusskriterien. Die Notfallpatienten, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen, wurden in die klinische Studie eingeschlossen.

Ihre Behandlung in der Notaufnahme erfolgte nach der Standard Operating Procedure (SOP) Notfalldiagnostik und Therapie bei ambulant erworbener Pneumonie (Abb. 4). Die Patienten kommen mit dem Rettungsdienst mit/ohne Notarztbegleitung oder selbstständig mit/ohne Überweisung vom Hausarzt in die Interdisziplinäre Notaufnahme der Universitätsmedizin Göttingen. In dem so genannten „Triageraum“ werden die Patienten nach dem *Emergency Severity Index* triagiert (ESI-Triage), das bedeutet die Erhebung der Vitalparameter, Beurteilung ihres Allgemeinzustandes anhand der *Glasgow Coma Scale* (GCS) und Schmerzskala (VAS), sodass Patienten nach Dringlichkeit der Behandlung eingeteilt werden können. Die Ausnahmen stellen die Patienten dar, die in Notarztbegleitung kommen. Diese werden direkt in die Notaufnahme gebracht und da erfolgt die Übergabe an den zuständigen Arzt. An der Leitstelle im Bereich des Liegendkrankeneingangs (LKE) erfolgen die Administration und die Aufnahme der Patienten in die digitalen Dokumentationssysteme der Klinik unter Vergabe einer Fall- und Patientenummer. Daraufhin folgt der Transport in die Interdisziplinäre Notaufnahme, wo eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung der Risikofaktoren und klinischen Untersuchung stattfinden, unter anderem in Form von Perkussion und Auskultation der Lungen. Anschließend wird die Diagnose mithilfe apparativer Diagnostik gestellt. Es werden eine Blutentnahme und eine Probenentnahme für die mikrobiologische Untersuchung durchgeführt, gegebenenfalls wird eine Röntgenuntersuchung des Brustkorbes gemacht.

Bei der Identifikation der kreislaufinstabilen Patienten wird eine Notfalltherapie eingeleitet. Bei den kreislaufstabilen Patienten erfolgt zunächst eine symptomorientierte Therapie wie Volumengabe, antipyretische oder analgetische Therapie und Verabreichung der empirischen Antibiotika mit einem breiten Erregerspektrum. Das Ziel der initialen antibiotischen Therapie in der Notaufnahme ist jedoch die Erfassung aller potenziellen Erreger bevor die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen vorliegen. Diese Therapie kann im Verlauf resistenzgerecht umgesetzt oder deeskaliert werden. Wenn die Risikostratifizierung nach dem CRB-65-Score abgeschlossen wurde, werden Patienten in Abhängigkeit von dem Score auf die Normalstation (*Normal Care/NC*), *Intermediate Care Station* (IMC) oder Intensive Care Unit (ICU) verlegt. Zur Ermittlung des prognostischen CRB-65 Scores wird jeweils ein Punkt an jeden einzelnen Parameter (*mental confusion, respiratory rate, blood pressure, age*) vergeben und addiert. So ergibt sich ein Score von mindestens null bis maximal vier. Je nach Behandlungsstandard der jeweiligen Station und unter Berücksichtigung des klinischen Zustandes der Patienten erfolgt eine Re-Evaluation der Therapie: Es finden eine klinische Untersuchung, Blutentnahme und falls erforderlich eine zweite Röntgenuntersuchung statt, besonders sind diese bei einer Verschlechterung des klinischen Zustandes trotz der eingeleiteten Therapie indiziert. Sobald weiterführende Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen vorliegen, wird die antibiotische Therapie dementsprechend adaptiert oder resistenzgerecht umgestellt. Dabei ist eine kritische Überprüfung dieser Ergebnisse unabdingbar. Sobald die Patienten sich auf dem Weg der Genesung befinden und klinische Stabilität aufweisen, die anhand der klinischen Stabilitätskriterien festgestellt wird, kann eine Entlassung aus der Klinik initiiert werden (Vgl. Abb. 4).



¹ Risikofaktoren

- COPD, Asthma bronchiale
- Immundefizienz o. Immunsuppressive Therapie
- Stationärer Aufenthalt innerhalb der letzten 4 Wo. , Pflegeheim
- Malnutrition
- Aspiration

² Empirische Therapie:

CAP (community acquired pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie)

Ambulant behandelbare CAP ohne RF:

Amoxicillin, alternativ: Makrolid od. Doxycyclin

Ambulant behandelbare CAP mit RF:

Betalaktam (z. B. Amoxicillin/ Clavulansäure),
alternativ: Moxifloxacin/ Levofloxacin

Stationär behandelbare CAP auf Normalstation :

Amoxicillin/ Clavulansäure
oder Cefuroxim ± Makrolid
oder Moxifloxacin/ Levofloxacin allein

Intensivstationär behandelbare CAP ohne RF für Ps. aerug.:

Piperacillin/ Tazobactam + Makrolid
oder Moxifloxacin/ Levofloxacin Monotherapie

Intensivstationär behandelbare CAP mit RF für Ps. aerug.:

Piperacillin/ Tazobactam + Ciprofloxacin oder Levofloxacin,
alternativ: Imipinem oder Meropenem + Ciprofloxacin oder Levofloxacin

sCAP (schwere ambulant erworbene Pneumonie):

mit invasiver Beatmung od. septischem Schock: kein Fluorchinolon allein, sondern
Initialtherapie mit BetaLaktam

Aspirationspneumonie:

Betalaktam + Inhibitor
oder Cephalosporin III. Generation + Clindamycin
oder Moxifloxacin

Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP):

Cotrimoxazol

Nosokomiale Pneumonie

Antibiotikavorthherapie beachten!

³ CRB-65:

C = Confusion (Bewusstseinstörung)

R = RR < 90/60 mmHg

B = Breathing rate Af > 30/min

Alter > 65

Wenn CRB-65 = 0: ambulante Behandlung, = 1: Normalstation, > 1: IMC/Intensivstation

⁴ Klinische Stabilitätskriterien

- ✓ syst. RR \geq 90mmHg
- ✓ HF \leq 100/min
- ✓ spontane AF \leq 24/min
- ✓ SaO₂ \geq 90 %
- ✓ Temperatur \leq 37,2 °C
- ✓ stabile orale und/oder enterale Nahrungsaufnahme
- ✓ keine Pneumonie-bedingte Desorientiertheit

Abbildung 4: SOP Notfalldiagnostik und Therapie CAP

Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Frau Prof. Dr. med. Blaschke-Steinbrecher.

2.2 Studienablauf

Für jeden Patienten wurde ein Dokumentationsbogen erstellt, der die klinische, laborchemische und radiologische Befundkonstellation sowie die Zielparameter Auswahl des Antibiotikums, Dosierung und Applikationsmodus zum Zeitpunkt der Aufnahme des Notfallpatienten erfasst (V1). Eine Re-Evaluation erfolgt nach 72 Stunden inklusive der Dauer der Therapie, der klinischen und mikrobiologischen Wirksamkeit (V2), nach 7-8 Tagen (V3) sowie zum Zeitpunkt der Entlassung des Patienten (V4). Die Daten, die aufgrund fehlender Dokumentation nicht erhoben werden konnten, wurden mit n. d. (*not done*) notiert (Tab. 5).

Tabelle 5: Dokumentationsbogen – Study Flow Chart

	V1	V2	V3	V4
Dokumentation	Tag 0	Tag 3	Tag 7-8	Tag der Entlassung
Ein-/Ausschlusskriterien	X			
Körperlicher Untersuchungsbefund	X	X	X	X
Klinische Beurteilung (CRB-65- Score)	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X
Sputum-, Blutkultur, Tracheal-, Bronchialsekret	X			
Röntgen-Thorax	X			
Antibiotische Therapie	X	X	X	X
Dosis der Antibiotika	X	X	X	X
Applikationsmodus	X	X	X	X
Dauer der antibiotischen Therapie		X	X	X
Klinische Wirksamkeit		X	X	X
Mikrobiologische Wirksamkeit		X	X	X

2.3 Ethische Aspekte und rechtliche Bestimmungen

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt. Die Datenerfassung und -auswertung, die für die Studie notwendig war, erfolgte ausschließlich in pseudonymisierter Form. Als Grundlage sind hierin einbezogen: Allgemeine Regelungen, Hinweise und Empfehlungen des Grundgesetzes, des Bundesdatenschutzgesetzes und der Europäischen Datenschutzverordnung.

2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte in einer Excel-Tabelle. Als Quelldateien wurden verwendet: Labordokumentationssystem IXSERV (Laborwerte aus dem UMG-Labor, Arztbriefe, bildgebende Verfahren, antibiotische Therapie, Pflegedokumentation, CRB-65-Score), elektronische Patientenakte E.care ED, QSMED (Auflistung der Patienten, die mit der Diagnose „ambulant erworbene Pneumonie kodiert wurden), ICCA (Arztbriefe, antibiotische Therapie, Pflegedokumentation der IMC/ICU Stationen) und die Einsicht in die Patientenakten (Zentralarchiv).

Die statistischen Auswertungen wurden mit Unterstützung des Instituts Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Für die Auswertung wurden die Programme Excel, Studio R sowie SPSS (Version 25.0) verwendet. Für die deskriptive Statistik wurden die Mittelwerte gegebenenfalls mit ihren Standardabweichungen bzw. Anzahl der Betroffenen und ihre prozentualen Anteile ausgerechnet. Zwei Endpunkte – „stationäre Verweildauer“ und „Exitus letalis“ – wurden als abhängige Variablen definiert. Der Einfluss der Parameter „Alter“, „CRB-65-Score bei der Aufnahme/initialer CRB-65-Score“ und „Eskalation der auf der Notaufnahme verordneten antibiotischen Therapie“ auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“ wurde mit dem Modell „lineare Regression“ untersucht. Außerdem wurde analysiert, wie sehr die Parameter „Alter“, „initialer CRB-65-Score“, „CRP bei der Aufnahme“ und „Eskalation der antibiotischen Therapie“ den Endpunkt „Exitus letalis“ beeinflussen. Dazu wurde das Modell der „logistischen Regression“ verwendet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Ergänzend kommen die separaten statistischen Analysen der Parameter „Alter“ und „initialer CRB-65-Score“ jeweils hinzu. Es wurde darüber hinaus analysiert, ob der

Parameter „Alter“ in den Gruppen „Exitus letalis“ und der Gruppe „kein Exitus letalis“ identisch bleibt. Davor wurde geprüft, ob eine Normalverteilung vorliegt. Da dies jedoch nicht der Fall war, wurde für die Analyse ein nicht parametrischer Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Einfluss des Parameters „initialer CRB-65-Score“ (in fünf Subgruppen unterteilt) wurde in Bezug auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“ ebenfalls separat anhand des Modells „lineare Regression“ analysiert, wobei die abhängige Variable „stationäre Verweildauer“ aufgrund der fehlenden Normalverteilung logarithmiert wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patientenkollektiv

Für die Auswertung standen die Daten von $n = 226$ Notfallpatienten (m:w = 142:84) eines mittleren Alters von 74 Jahren (18-100 J.) zur Verfügung. Als Notfallpatienten wurden alle Patienten im Alter von über 18 Jahren mit der Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie definiert, die über die Interdisziplinäre Notaufnahme stationär in die Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen wurden. Diese Patienten wurden in fünf Subgruppen nach dem initialen CRB-65-Score unterteilt (Abb. 5). Für den initialen CRB- 65-Score ergaben sich die Punkte: 0 ($n = 16$); 1 ($n = 46$), 2 ($n = 56$), 3 ($n = 78$), 4 ($n = 26$).

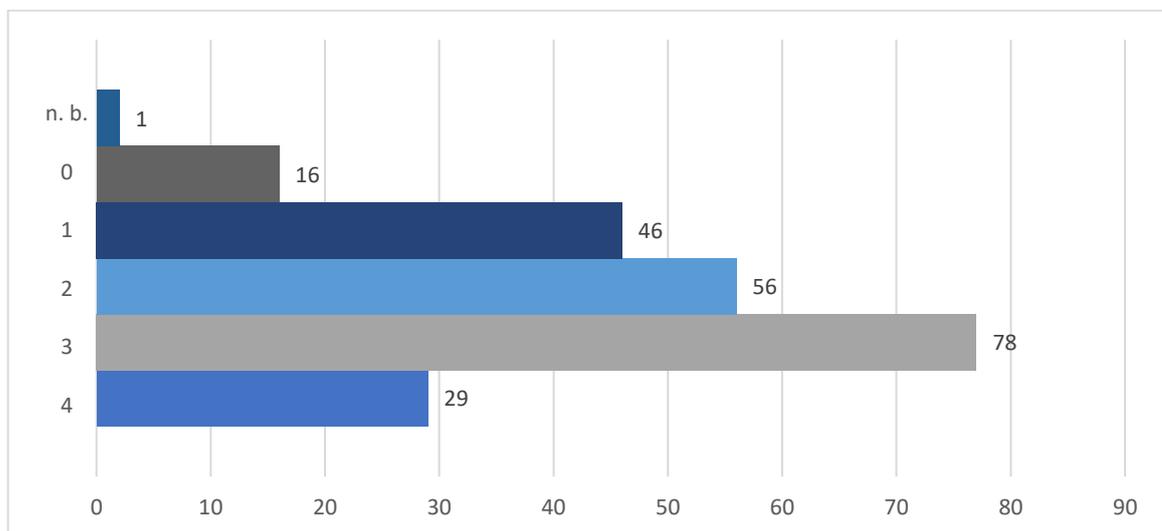


Abbildung 5: Patientenanzahl in den Subgruppen nach dem CRB-65-Score, n. b. = nicht beurteilbar

3.1.2 Labor

Den Patienten wurde bei ihrer Aufnahme eine Blutprobe entnommen. Hierbei wurden folgende Laborwerte bestimmt: Kleines Blutbild inklusive Entzündungsparameter CRP, Elektrolyte und in ausgewählten Fällen wurde zusätzlich eine venöse Blutgasanalyse durchgeführt. Der CRP-Wert lag im Mittel bei 106,4 mg/l ($\pm 90,25$). Außerdem wurden Blutkulturen, respiratorische Sekrete in Form einer Sputumabnahme oder Nasen-/Rachenabstriches und Urinproben für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen.

3.1.3 Initial eingesetzte antibiotische Therapie

Nach der Diagnosestellung „ambulant erworbene Pneumonie“ und Blutkulturentnahme wurde unverzüglich eine antibiotische Initialtherapie begonnen. Für diese wurden empirisch Antibiotika mit breitem Erregerspektrum eingesetzt. Folgende Antibiotika wurden eingesetzt: Ampicillin/Sulbactam plus Clarithromycin (n = 66); Ampicillin/Sulbactam (n = 55); Piperacillin/Tazobactam (n = 32), Moxifloxacin (n = 23), Piperacillin/Tazobactam plus Clarithromycin (n = 14); Ceftriaxon (n = 10); andere (n = 30) (Abb. 6).

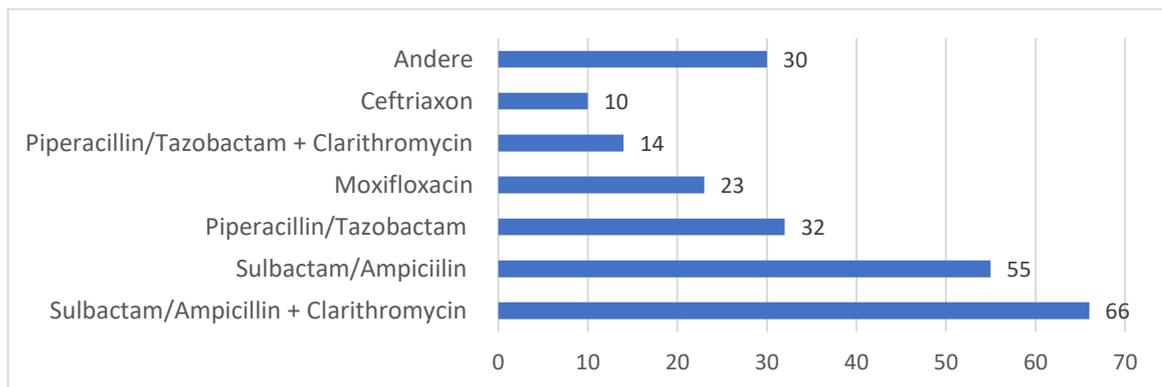


Abbildung 6: Initial eingesetztes Antibiotikaspektrum

3.1.4 Applikationsart und Verlauf der antibiotischen Therapie

In 193 Fällen (85,4 %) wurden die initialen Antibiotika parenteral verabreicht, in sechs Fällen (2,65 %) erfolgte eine orale Verabreichung, in zehn Fällen (4,42 %) wurden diese sowohl parenteral als auch oral verabreicht und bei 17 Patienten (7,52 %) wurde gar keine Antibiotikatherapie auf der interdisziplinären Notaufnahme eingeleitet. 108 mal wurde die angesetzte antibiotische Therapie während des stationären Aufenthaltes umgestellt beziehungsweise erst auf den Stationen und nicht auf der Interdisziplinären Notaufnahme begonnen, dabei galt n = 35 gemäß dem zur Verfügung stehenden Antibiogramm, n = 10 ohne Berücksichtigung dessen und in 64 Fällen gab es kein Antibiogramm (Abb. 7).

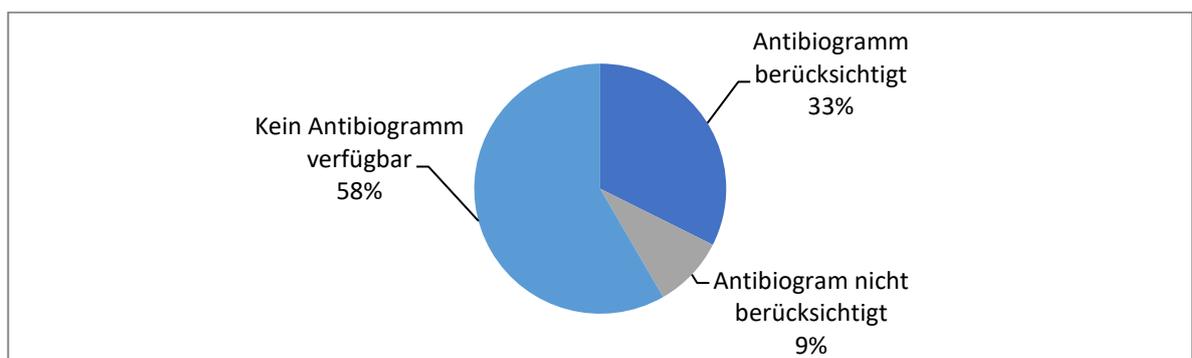


Abbildung 7: Umstellung der antibiotischen Therapie unter dem Aspekt „Berücksichtigung eines Antibiogramms“

In 101 Fällen (44,7 %) wurde die Therapie im Verlauf des stationären Aufenthaltes eskaliert. Als Eskalation der Therapie wurde sowohl eine Umstellung der initialen Antibiotika auf ein anderes Antibiotikum mit breiterem Spektrum angesehen als auch die Ergänzung der auf der Notaufnahme eingesetzten Präparate um weitere Antibiotika. Der Therapieverlauf aller Patienten wurde bis zu der Entlassung aus der Klinik oder bis zu dem Endpunkt „Exitus letalis“ beobachtet.

3.1.5 Klinische Wirksamkeit der antibiotischen Therapie

Aus den insgesamt 207 initialen Antibiotikatherapien, die von der INA initiiert wurden, konnte bei 72 Antibiotika (34,78 %) keine positive klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden. (Abb. 8). Davon wurden 64 Präparate (88,9 %) parenteral und 8 (11,1 %) oral verabreicht.

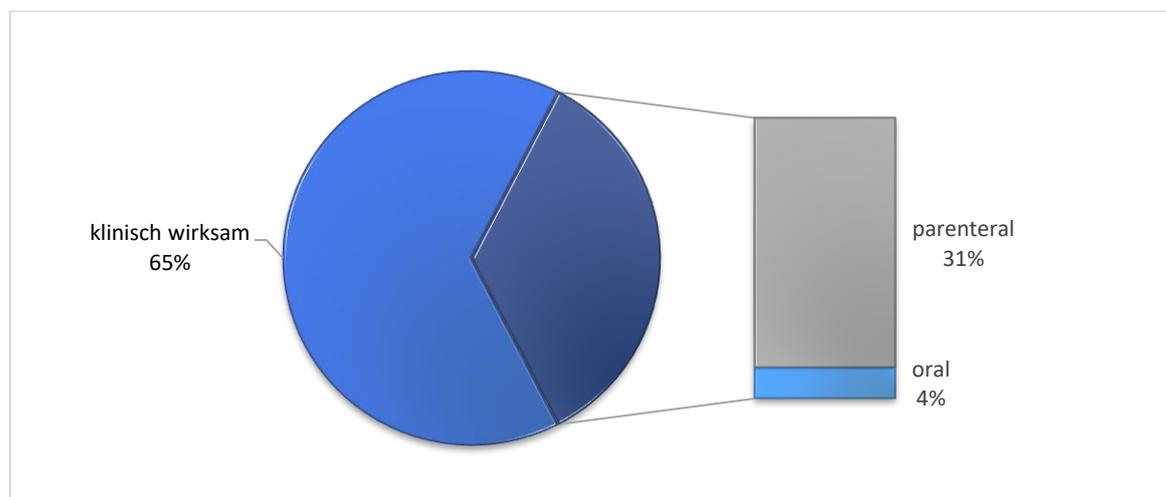


Abbildung 8: Klinische Wirksamkeit der initial eingesetzten Antibiotika und Applikationsart der klinisch unwirksamen Antibiotika

Es handelte sich insgesamt um 35 Patienten (15,49 %). 24 davon zeigten keine klinische Besserung zu Beginn der Hospitalisation (Aufnahmetag bzw. Tag 3), sodass nach der Umstellung der Antibiotika noch eine erfolgreiche Behandlung erzielt werden konnte. Zehn Patienten dagegen zeigten keine klinische Besserung am Ende der Behandlung (Tag 7-8 bzw. Entlassung). Ein Patient wurde mit veränderter Therapie verlegt, weshalb der Ausgang dieser unbekannt blieb.

Bei den 34 weiteren Patienten war es aufgrund mangelhafter ärztlicher und/oder pflegerischer Dokumentation unklar, ob eine positive klinische Wirksamkeit bestand. Hinzu kommen 71 weitere, bei denen diese Information nicht ermittelt werden konnte, weil die Patienten mit laufender antibiotischer Therapie entweder entlassen oder in ein anderes

Krankenhaus verlegt wurden, sodass deren Befinden am Ende der Behandlung nicht nachvollziehbar war.

Zu den 72 Antibiotika, die keine positive klinische Wirksamkeit erzielten, zählten Clarithromycin (n = 21), Ampicillin/Sulbactam (n = 17), Piperacillin/Tazobactam (n = 17), Meropenem (n = 4) und andere (n = 13) (Abb. 9).

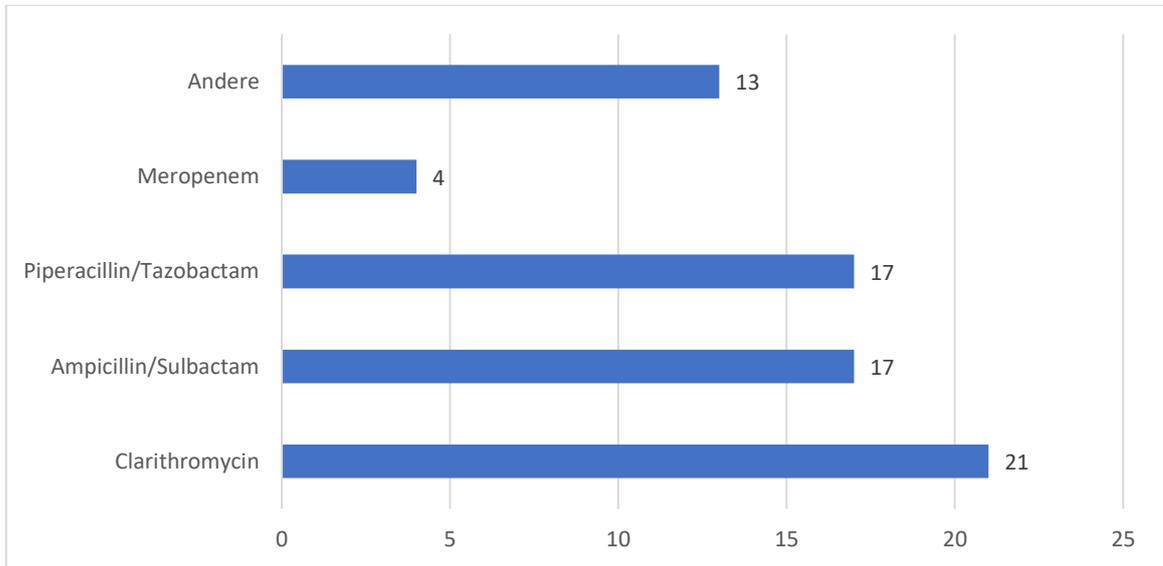


Abbildung 9: Antibiotika, die zu keiner Verbesserung des klinischen Patientenzustands führten

Zusätzlich wurde der Vergleich zwischen dem Aufnahmetag bzw. Tag drei und dem Entlassungstag bzw. Tag 7-8 in Bezug auf die Besserung des klinischen Zustandes der Patienten grafisch dargestellt (Abb. 10).

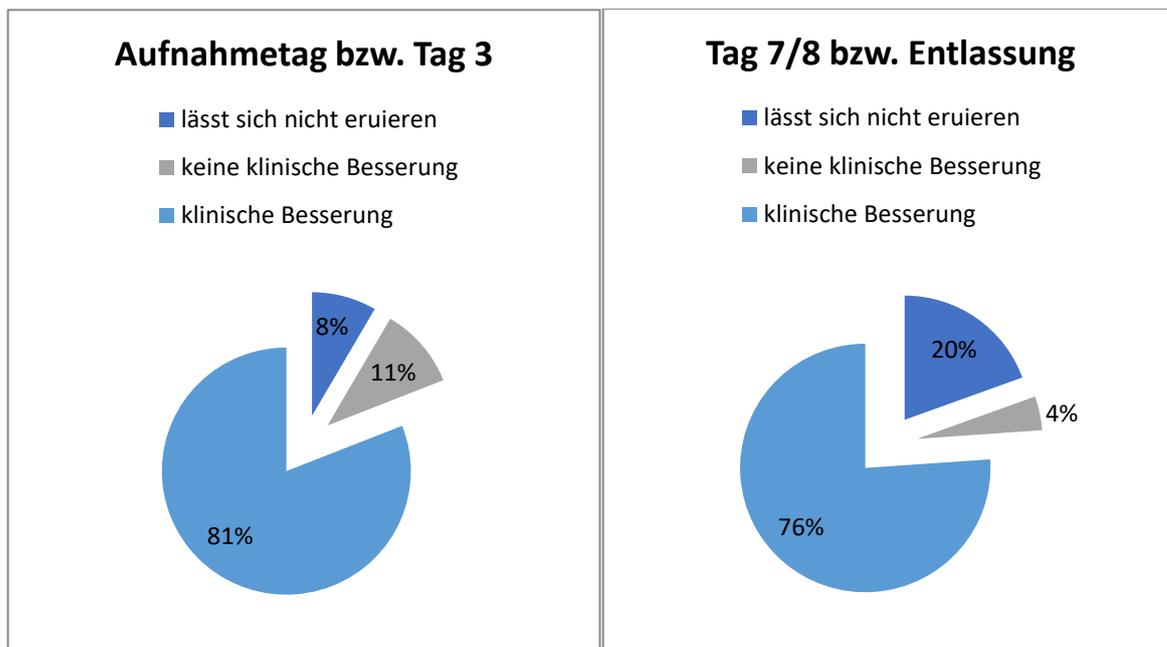


Abbildung 10: Klinischer Zustand der mit Antibiotika behandelten Patienten während des stationären Aufenthaltes

Aus der Abbildung 10 geht hervor, dass bei den insgesamt 226 Studienpatienten am Aufnahmetag beziehungsweise am dritten Tag nach der stationären Aufnahme bei 183 Patienten (81 %) eine Besserung des klinischen Zustandes beobachtet werden konnte. Bei 24 Patienten (11 %) dagegen hat sich der klinische Zustand nicht verbessert und in 19 Fällen (8 %) war der Zustand der Patienten nicht eruierbar, da dieser nicht dokumentiert wurde. Bei der Entlassung beziehungsweise am 7.-8. Tag nach der stationären Aufnahme wurde der klinische Zustand der Patienten erneut geprüft: Bei 172 Patienten (76 %) verbesserte sich dieser, bei zehn Patienten (4 %) konnte keine klinische Besserung erzielt werden. In 44 Fällen (20 %) war der klinische Zustand nicht eruierbar, da dieser entweder nicht dokumentiert wurde oder die Patienten mit rezeptierten Antibiotika ins häusliche Umfeld entlassen wurden. Somit war bei diesen Patienten die im Krankenhaus begonnene antibiotische Behandlung nicht abgeschlossen, was die Beurteilung des Erfolges unmöglich machte.

3.1.6 Mittlere stationäre Verweildauer

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus lag bei 12 Tagen, wobei die minimale Verweildauer vier und die maximale 59 Tage betrug (SA = 7,539). Auf den Normalstationen betrug die mittlere stationäre Verweildauer 9,4 Tage (0,25 bis 39 Tage, SA = 5,659), auf den Intermediate Care Stationen (IMC) 7 Tage (0,5 bis 28 Tage, SA = 5,362) und auf den Intensivstationen (ICU) 6,6 Tage (0,25 bis 20 Tage, SA = 4,628) (Abb. 11).

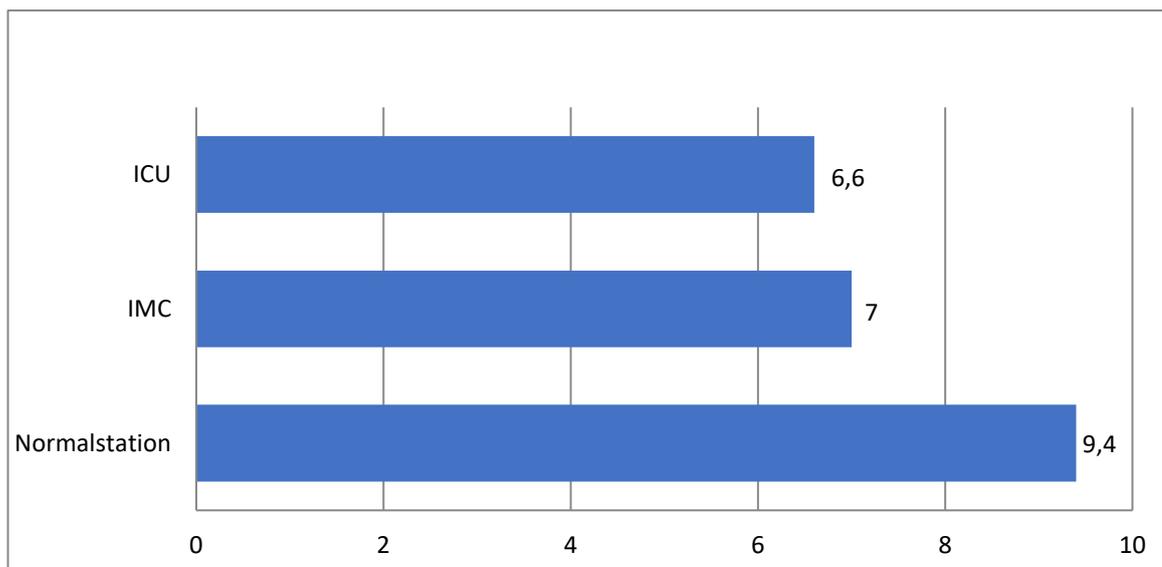


Abbildung 11: Mittlere stationäre Aufenthaltsdauer je nach Stationsart in Tagen

3.1.7 Letalitätsrate

Von 226 Patienten verstarben 22 Patienten (9,7 %). Die Todesursachen sind in der Abbildung 12 grafisch dargestellt.

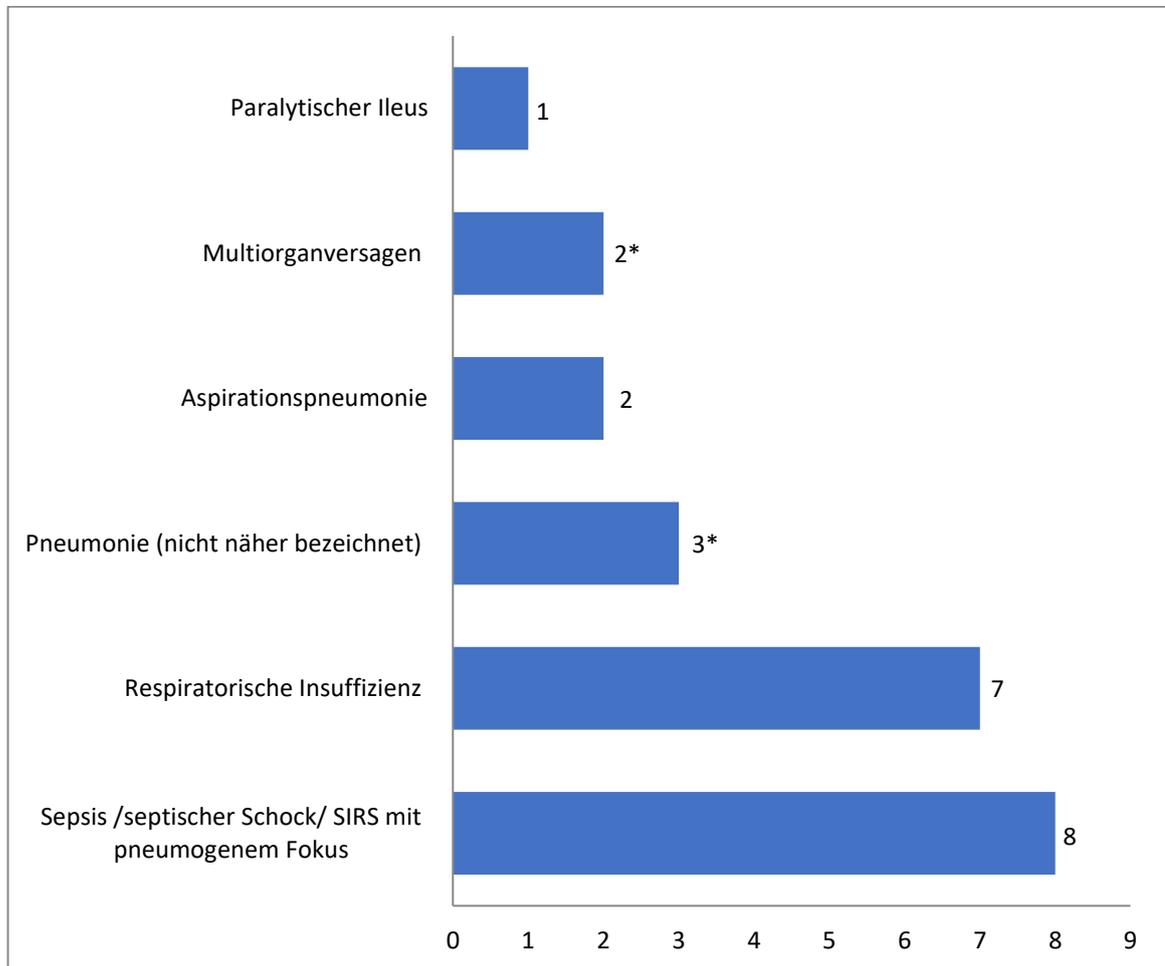


Abbildung 12: Anzahl der verstorbenen Patienten nach Todesursachen aufgeschlüsselt (* ein Patient hatte zwei Diagnosen)

3.2 Verlauf der antibiotischen Therapie in den CRB-65-Score-Subgruppen

Beobachtet man den Verlauf der antibiotischen Therapie während des stationären Aufenthaltes (1. Tag, 3. Tag und 7. Tag) in Bezug auf die Anzahl und die Applikationsart der angesetzten Antibiotika, ergeben sich einige Unterschiede. Die am häufigsten verabreichten Präparate (einzeln oder in Kombination) – Piperacillin/Tazobactam, Ampicillin/Sulbactam, Ampicillin/Sulbactam und Clarithromycin, Piperacillin/Tazobactam und Clarithromycin, Moxifloxacin und Meropenem mit jeweiliger Applikationsart – wurden grafisch dargestellt und miteinander verglichen.

3.2.1 CRB-65-Score-0-Gruppe

Aus der Abbildung 9 wird ersichtlich, dass die Anzahl der initial intravenös angesetzten Antibiotika nach dem dritten Tag (V2) sinkt und die Anzahl oraler Antibiotika steigt (Abb. 13).

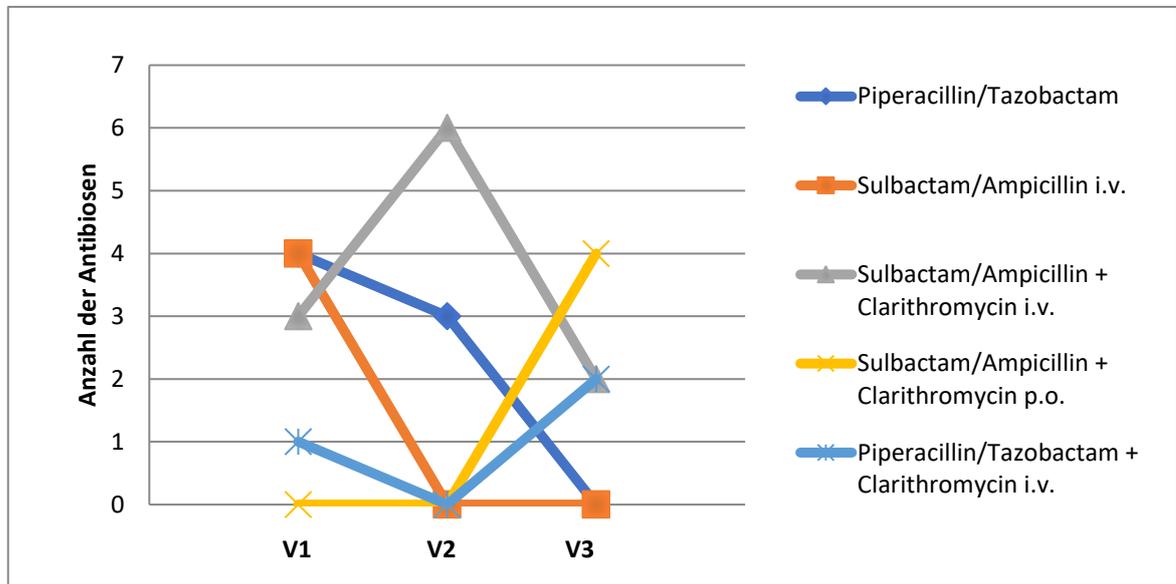


Abbildung 13: Verlauf der Antibiotikagaben in der CRB-6-Score-0-Gruppe

3.2.2 CRB-65-Score-1-Gruppe

In der Subgruppe mit dem CRB-65-Score 1 kommt ein Abfall der Anzahl der initial intravenös angesetzten antibiotischen Therapie zum Vorschein, jedoch überwiegt die Anzahl dieser am 7. Tag (V3) gegenüber der Anzahl oralisierter Antibiotika (Abb. 14).

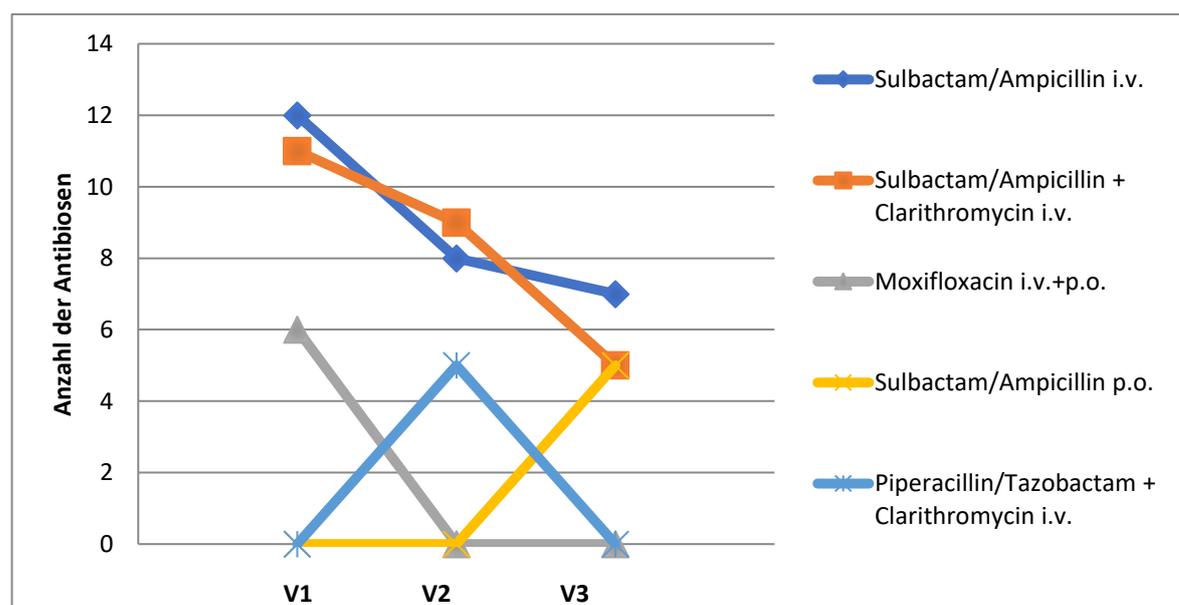


Abbildung 14: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-1-Gruppe

3.2.3 CRB-65-Score-2-Gruppe

In dieser Subgruppe ähnelt der Verlauf der antibiotischen Therapie dem Verlauf aus der Subgruppe mit dem Score 0. Nach dem dritten Tag (V2) sinkt die Anzahl der intravenös verabreichten Antibiotika deutlich, gleichzeitig steigt die Anzahl der im Verlauf oralisierten Präparate (Abb. 15).

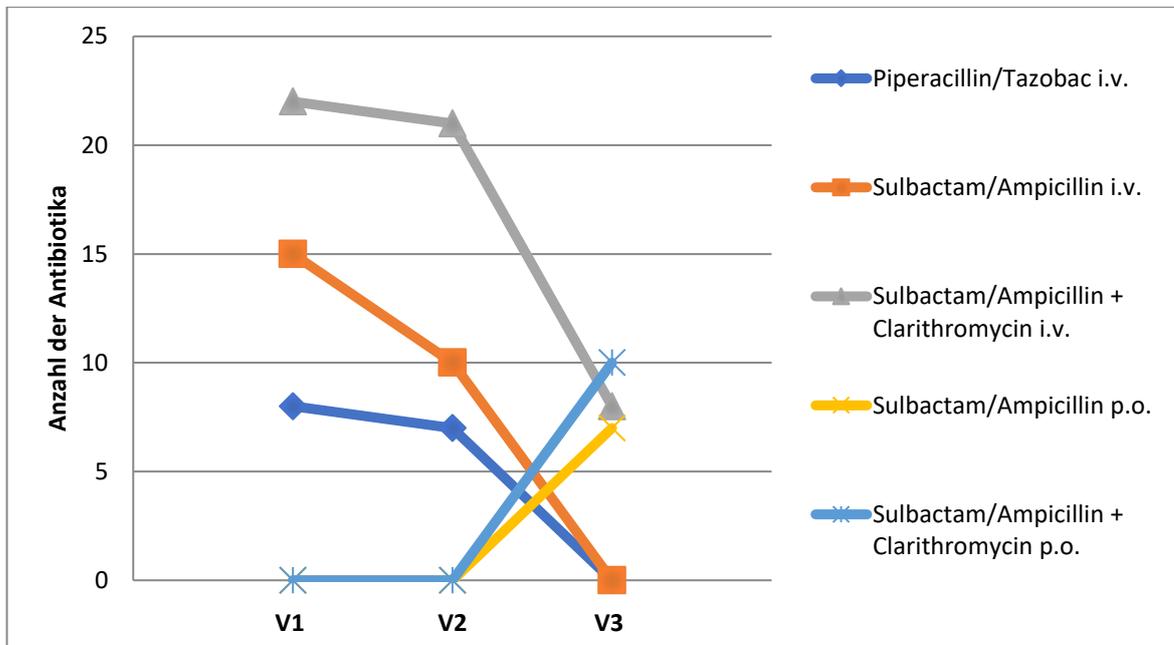


Abbildung 15: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-2-Gruppe

3.2.4 CRB-65-Score-3-Gruppe

In dieser Subgruppe lässt sich eine deutliche Senkung der Anzahl der intravenösen Antibiose nur bei der Kombinationstherapie mit Sulbactam/Ampicillin und Clarithromycin feststellen. Es wurde kein Sulbactam/Ampicillin oral eingesetzt. Die Anzahl der restlichen intravenösen Präparate wird kaum reduziert; beziehungsweise ergibt sich ein gewisses Plateau, wobei die Anzahl der oralisierten Antibiotika im selben Mittelfeld liegt. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die intravenöse Applikationsart innerhalb der siebentägigen stationären Aufenthaltsdauer bevorzugt wurde (Abb. 16).

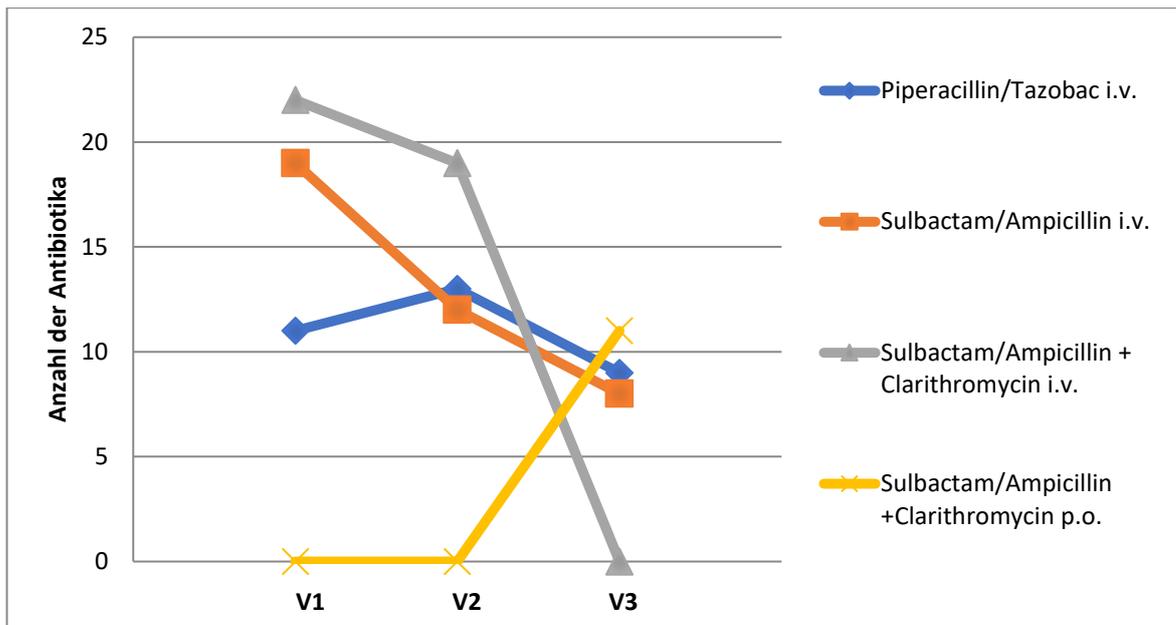


Abbildung 16: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-3-Gruppe

3.2.5 CRB-65-Score-4-Gruppe

Die Subgruppe mit dem Score 4 grenzt sich von den anderen durch die ausschließlich intravenös verabreichte antibiotische Therapie ab. Ein weiteres Präparat Meropenem kommt dazu. Innerhalb des stationären Aufenthaltes von siebentägiger Dauer (V3) wurde die Applikationsart nicht geändert. Die Reduktion der Gesamtzahl der Präparate ist nicht ausschlaggebend. Im Vergleich mit den restlichen Subgruppen ist es ersichtlich, dass am 7. Tag (V3) die intravenöse Applikationsart häufiger notwendig war (Abb.17).

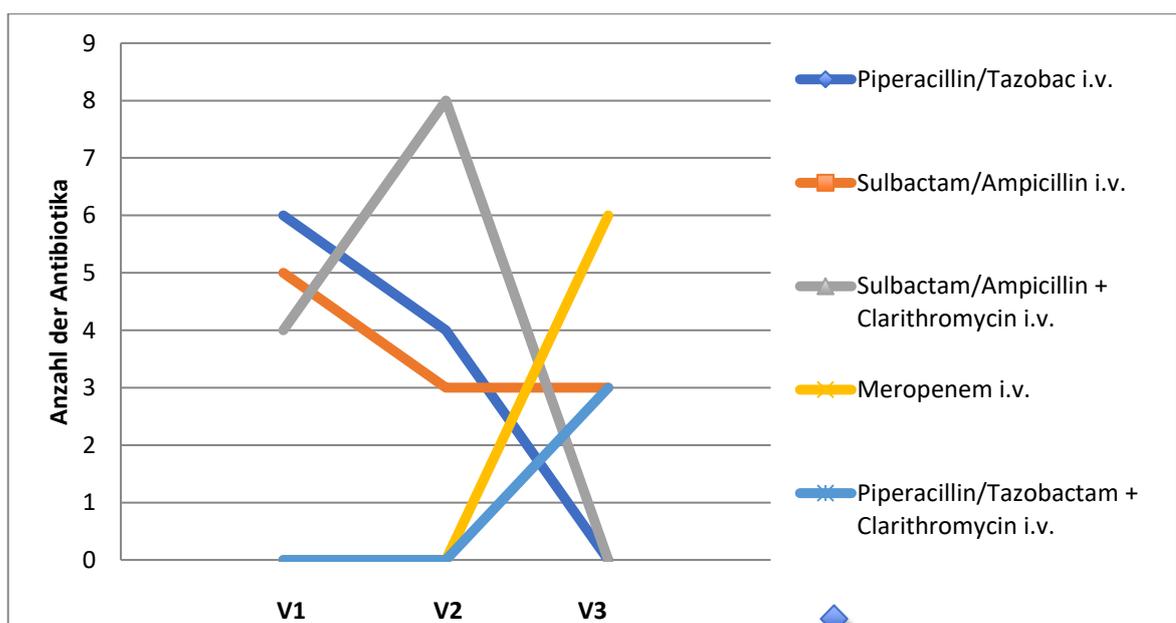


Abbildung 17: Verlauf der Antibiotikagabe in der CRB-65-Score-4-Gruppe

3.3 Dauer der antibiotischen Therapie

In Bezug auf die Dauer der antibiotischen Therapie in den einzelnen CRB-65-Subgruppen lässt sich folgendes festhalten: Nach der Berechnung der Mittelwerte dauert die antibiotische Therapie in der Subgruppe mit dem Score 4 am längsten (Tab. 6).

Tabelle 6: Mittlere Dauer der antibiotischen Therapie nach CRB-65-Score Gruppe

CRB-65-Subgruppen	Mittlere Dauer der antibiotischen Therapie in Tagen	Standardabweichung
0	10,94	2,863
1	11,51	6,897
2	11,68	5,380
3	11,13	4,746
4	15,74	10,098

3.4 Auswertung der mikrobiologischen Diagnostik

In dem gesamten Studienkollektiv von $n = 226$ Patienten wurde bei 186 Patienten eine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Davon wurde bei $n = 179$ eine Blutkultur gewonnen, bei $n = 15$ Trachealsekret, bei $n = 12$ Sputumkultur, bei $n = 8$ Bronchialsekret, bei $n = 4$ ein Rachenabstrich und bei einem Patienten wurde ein Nasenabstrich durchgeführt (Abb. 18).

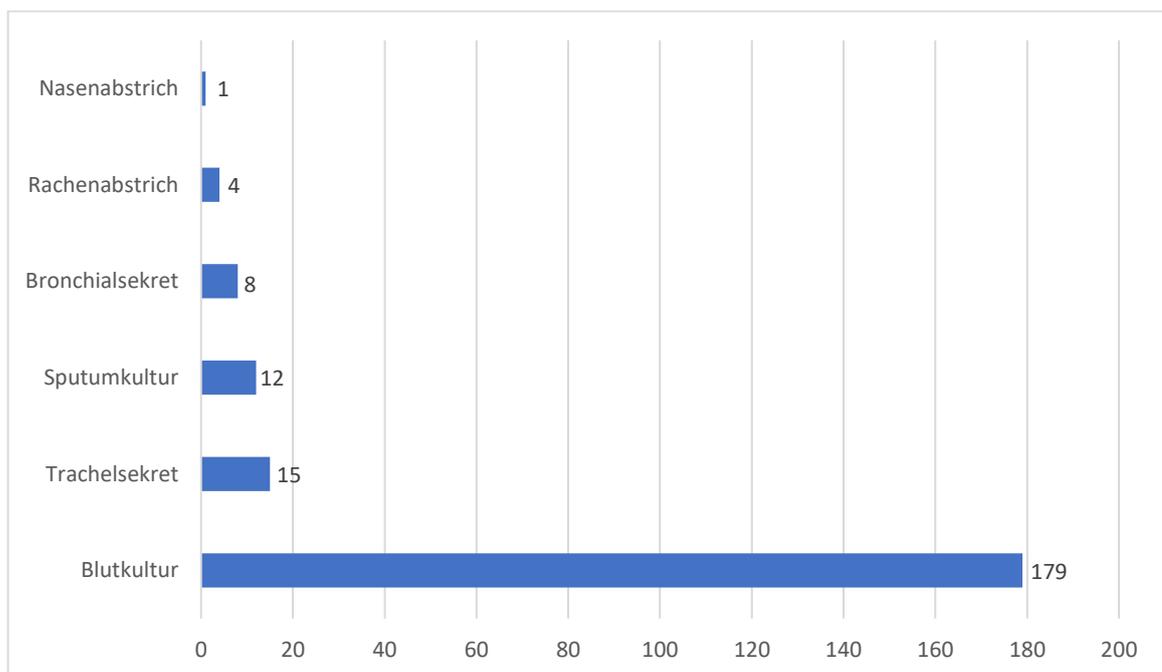


Abbildung 18: Anzahl der Probeentnahmen für die mikrobiologische Diagnostik

3.4.1 Erregerspektrum

Insgesamt wurden 116 Erreger identifiziert. Diese wurden in drei Kategorien eingeteilt: Infektionserreger, Kontaminanten (besitzen kein krankheitserregendes Potential und können als Besatzung der Haut-/Mundflora eingesehen werden) und spezifische Pneumonierreger. Die Pneumonierreger konnten in den Proben aus dem respiratorischen Material – dazu zählen Tracheal-/Bronchialsekret, Rachen-/Nasenabstrich und Sputum – am häufigsten detektiert werden. In vier Blutkulturen (3,45 %) gelang ein positiver Infektionserregernachweis, in 15 (12,93 %) weiteren konnte ein Pneumonierreger nachgewiesen werden. Das respiratorische Material ergab zehn (8,62 %) positive Nachweise eines Infektionserregers und 57 (49,14 %) Nachweise eines Erregers, der eine ambulant erworbene Pneumonie verursachen könnte. 30 Erreger (25,86 %) aus dem gesamten Erregerspektrum wurden als Kontaminanten gewertet (Tab. 7, Abb. 19).

Tabelle 7: Anzahl der Erreger eingeteilt nach Detektionsursprung und Infektiosität

	Blutkulturen	Respiratorisches Material	Gesamt
Unspezifische Infektionserreger	4	10	14
Pneumonierreger	15	57	72
Kontamination	29	1	30

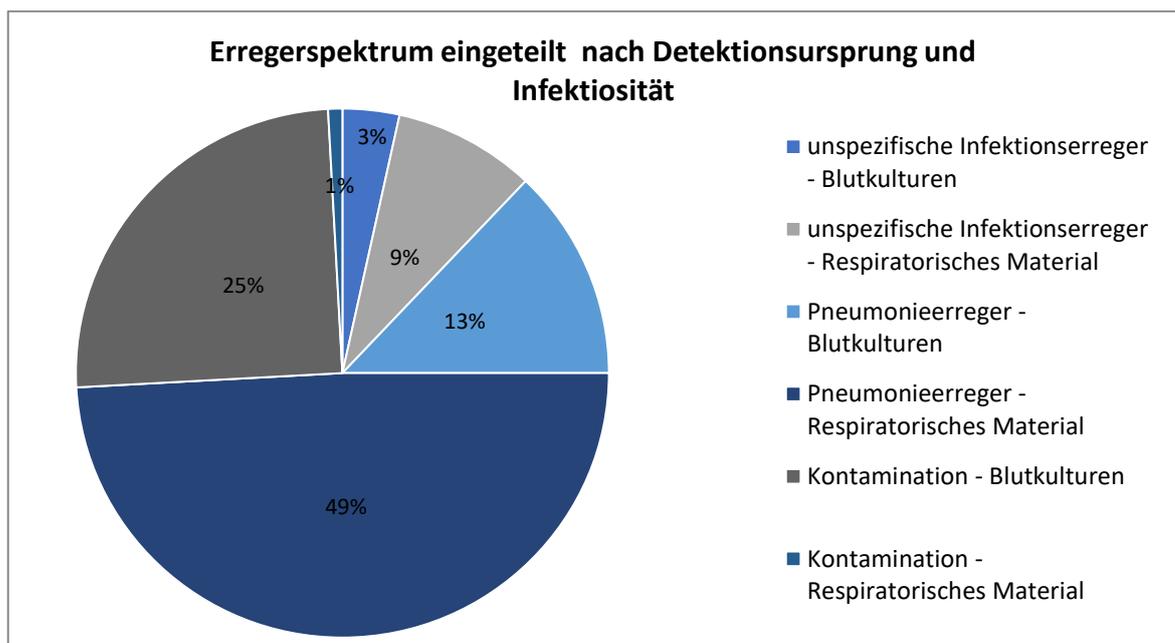


Abbildung 19: Erregerspektrum eingeteilt nach Detektionsursprung und Infektiosität

Die tatsächlichen Pneumonieerreger wurden nochmals in drei weitere Kategorien unterteilt: Häufige mögliche Erreger der CAP, seltene Erreger der CAP und keine potenziellen Erreger. Unter den häufigen möglichen Erregern finden sich *Staphylococcus aureus* (n = 17), *Escherichia coli* (n = 13), *Klebsiella pneumoniae* (n = 7), *Haemophilus influenzae* (n = 5), *Proteus mirabilis* (n = 5) und *Streptococcus pneumoniae* (n = 4). Zu den seltenen Erregern wurden *Serratia marcescens* (n = 2), *Streptococcus dysgalactiae* (n = 2), *Moraxella catarrhalis* (n = 1) und *Mykoplasma pneumoniae* (n = 1) gezählt. Die Erreger *Staphylococcus capitis / epidermidis / hominis* (n = 21) und *Neisseria species* (n = 2) wurden als keine potenziellen Erreger der CAP angesehen (Vgl. Tab. 8 und Abb. 20).

Tabelle 8: Das erhobene Erregerspektrum in Bezug auf die ambulant erworbene Pneumonie

Spezifische Erreger	Unspezifische Erreger	Vermutl. Kontaminationen
<i>Staphylococcus aureus</i> (14,53 %)	<i>Serratia marcescens</i> (1,71 %)	<i>Staphylococcus capitis/ epidermidis/hominis</i> (17,95 %)
<i>Escherichia coli</i> (11,11 %)	<i>Mykoplasma pneumoniae</i> (0,85 %)	<i>Neisseria species</i> (1,71 %) (selten Infektion möglich)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5,98 %)	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (1,71 %)	
<i>Haemophilus influenzae</i> (4,27 %)	<i>Moraxella catarrhalis</i> (0,85 %)	
<i>Proteus mirabilis</i> (4,27 %)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (3,42 %)		

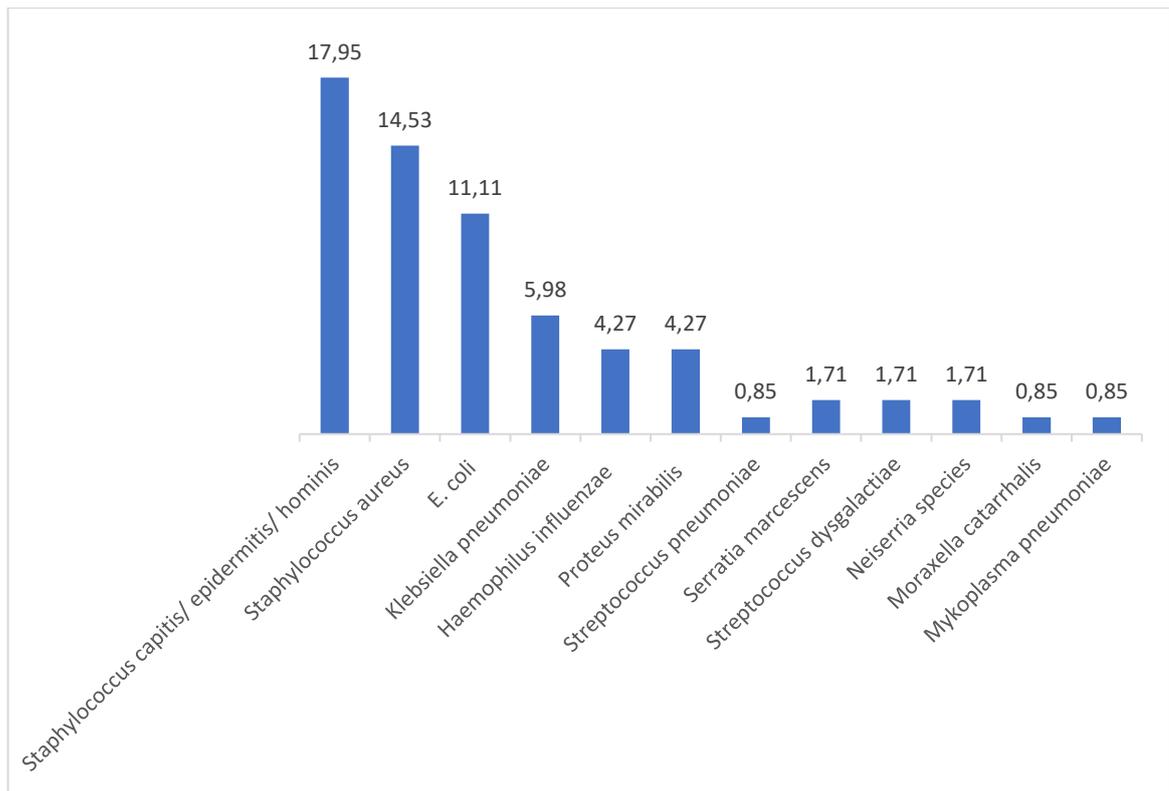


Abbildung 20: Das erhobene Studiererregerspektrum in Prozent

3.4.2 Mikrobiologische Wirksamkeit der antibiotischen Therapie

In dem Study Flow Chart, der Informationen über jeden Studienpatienten erhielt (siehe Material und Methoden), konnte unter anderem die Empfindlichkeit der gefundenen Erreger in Bezug auf die angesetzten Antibiosen beurteilt werden. Wenn Antibiotogramme vorhanden waren, wurden diese für die Beurteilung verwendet, wobei die Antibiotika dann in „sensibel“, „increased exposure“ (sensibel bei erhöhter Antibiotikaexposition), „resistent“, „haben begrenzte klinische Wirksamkeit“ und „sind in Verbindung mit einem anderen Antibiotikum wirksam“ eingeteilt wurden. Schließlich ließ sich bezüglich der mikrobiologischen Wirksamkeit folgendes festhalten: In zwölf Fällen waren die in den Blutkulturen/Bronchialsekret entdeckten Erreger gegen die eingesetzten Antibiotika resistent. Das Erregerspektrum dieser zwölf Fälle enthielt *Staphylococcus epidermidis* (n = 6), *Staphylococcus capitis* (n = 2), *Staphylococcus hominis* (n = 2), *Streptococcus gallolyticus* (n = 1), *Enterococcus faecium* (n = 1), *Staphylococcus aureus* (n = 1) und *Escherichia coli* (n = 1). Lediglich die letzten zwei spielen als potenzielle Pneumonieerreger eine wichtige Rolle (Vgl. Tab. 8).

Wenn man nur die 53 Patienten betrachtet, bei denen sich unspezifische Infektionserreger (n = 14) und spezifische Pneumonieerreger (n = 72) nachweisen ließen, lässt sich folgendes

demonstrieren: In 20 Fällen (38 %) war die auf der Notaufnahme angesetzte antibiotische Therapie antibiogrammgerecht, sodass diese fortgesetzt werden konnte. In elf Fällen (21 %) ließ sich diese anhand der vorhandenen Antibiogramme oder aufgrund fehlender Antibiogrammen nicht beurteilen und in 22 Fällen (41 %) erfolgte eine antibiogrammgerechte Umstellung beziehungsweise Eskalation der initial begonnenen Antibiotika (Abb. 21).

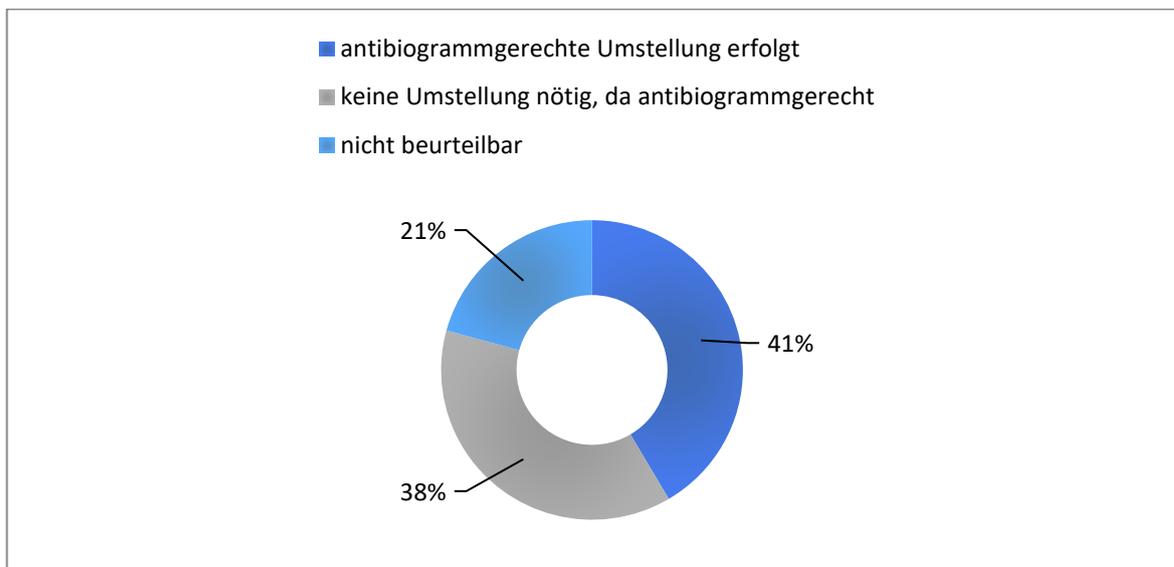


Abbildung 21: Testgerechte Umstellung der initial begonnenen antibiotischen Therapie nach der Erregeridentifikation

3.5 Statistische Analyse des Endpunktes „stationäre Verweildauer“

3.5.1 Statistische Analyse des Einflusses der Parameter Alter, CRB-65-Score bei der Aufnahme und Eskalation der auf der Notaufnahme verordneten antibiotischen Therapie auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“

In Bezug auf die Zielgröße „stationäre Verweildauer“ wurde der gemeinsame Einfluss der drei folgenden Parameter untersucht: „Alter“, „CRB-65-Score“ (in fünf Subgruppen unterteilt) bei der Aufnahme und „Eskalation der auf der Notaufnahme verordneten antibiotischen Therapie“. Aus der statistischen Auswertung der oben genannten Variablen resultierte, dass die Parameter „Alter“ und „initialer CRB-65-Score“ keinen signifikanten Einfluss auf die „stationäre Verweildauer“ haben. Der Parameter „Eskalation der antibiotischen Therapie“ dagegen beeinflusst diese statistisch signifikant ($p = 0.0001$, t value = $|- 3.934|$). Für diese statistische Analyse wurde das Modell „lineare Regression“ mit der logarithmierten „stationären Verweildauer“ (VWD) als abhängige Zielgröße und „Alter“, „CRB-65-Score“ und „Eskalation der antibiotischen Therapie“ als Einflussvariablen (β_1 , β_2 usw.) aufgestellt. Die Gleichung des Modells war gegeben durch nachkommende Gleichung:

$$\text{VWD} = \beta_0 + \beta_1 * \text{Alter} + \beta_2 * \text{CRB-65-Score 1} + \beta_3 * \text{CRB-65-Score 2} + \dots$$

Da die abhängige Variable keine Normalverteilung aufwies, bedarf es diese zu logarithmieren. Zu der Einflussvariable „Alter“ ist zu bemerken, dass diese nicht normalverteilt war, was in dem Boxplot und dem Streudiagramm auf der Abbildung 22 ersichtlich ist. Dies erklärt auch den nicht signifikanten Einfluss des Alters, weil die stationäre Verweildauer über die Mehrheit aller Studienpatienten in fast allen Alterskategorien (18-100 Jahre) relativ konstant bleibt. Die stationär behandelten Patienten wiesen ein höheres Alter auf, sodass dieses Streudiagramm nur für diese Alterskategorien repräsentativ ist.

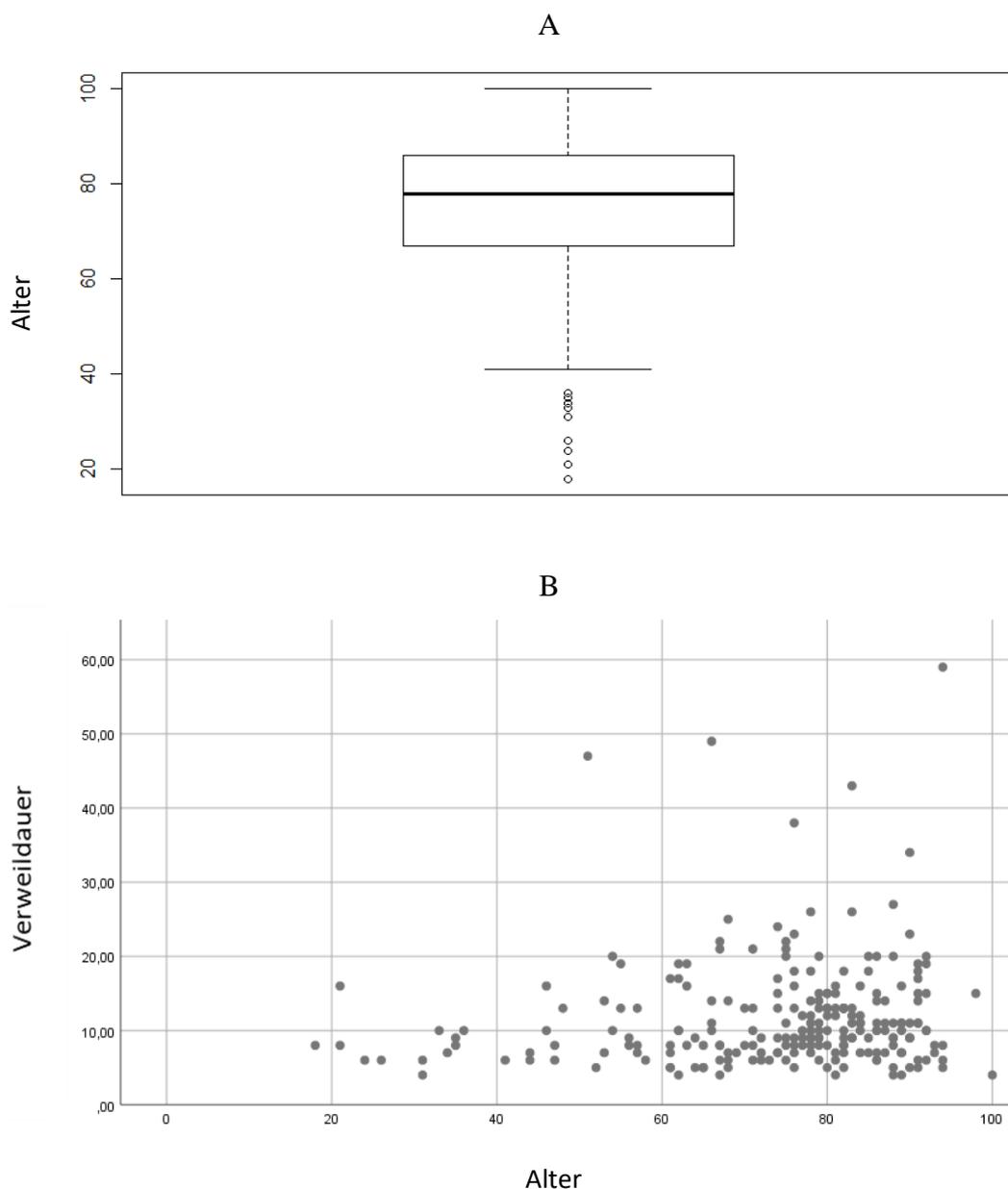


Abbildung 22: A: Darstellung als Boxplot, B: einfaches Streudiagramm

Die Einflussvariable CRB-65-Score wurde in fünf Subgruppen unterteilt: Score 0 bis Score 4. Der Score 0 diente als Referenzvariable. In der Unterteilung sieht man, dass alle Subgruppen (beim Heranziehen aller drei Einflussvariablen) keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die stationäre Verweildauer hatten.

Der statistisch signifikante Einfluss der Variable „Eskalation der initialen antibiotischen Therapie“ lässt sich zusätzlich grafisch mit Hilfe eines Boxplots darstellen (Abb. 23). Auf der X-Achse stellt die Ziffer 1 die Gruppe der Probanden dar, denen die initial angesetzte antibiotische Therapie eskaliert wurde. Bei der Gruppe mit der Ziffer 2 fand keine Eskalation der antibiotischen Therapie statt.

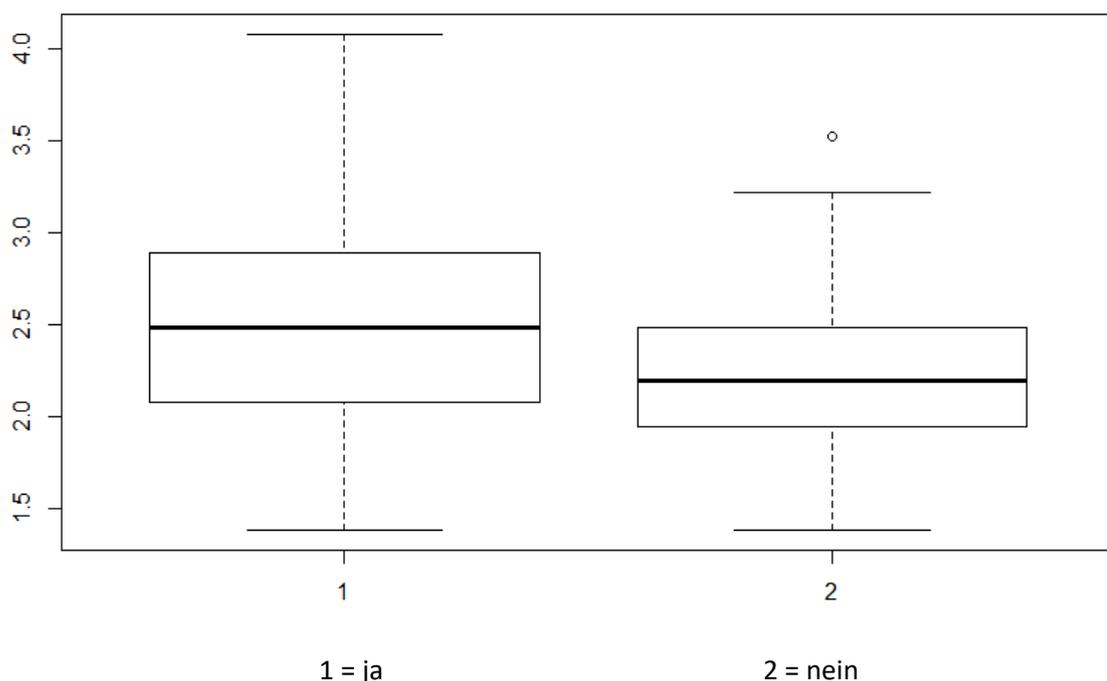


Abbildung 23: Boxplot zu den Gruppen „eine/keine Eskalation der antibiotischen Therapie“ in Bezug auf die „stationäre Verweildauer“

Die Verweildauer – als abhängige Variable – wurde logarithmiert. Dabei entspricht die Y-Achsen-Skalierung der Tagesanzahl wie folgt: 1 – 2,72 Tage, 2 – 12,18 Tage, 3 – 20,08 Tage, 4 – 54,6 Tage. Wenn die Variable 1 auf der X-Achse, die die Durchführung einer Eskalation der initial angesetzten antibiotischen Therapie auf der internistischen Notaufnahme bedeutet, sich auf 2 ändert, was keine Eskalation der initialen antibiotischen Therapie bedeutet, verringert sich die Verweildauer um 22,54 %.

Dieses Ergebnis unterstreicht, wie wichtig es ist, bereits bei der Aufnahme das richtige Antibiotikum zu verordnen.

3.5.2 Statistische Analyse des Einflusses des Parameters „initialer CRB-65-Score“ auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“

Der Parameter „initialer CRB-65-Score“ (in Subgruppen unterteilt) wurde in Bezug auf den Endpunkt „stationäre Verweildauer“ separat untersucht.

Für die Datenanalyse wurde das Modell der linearen Regression verwendet, wobei die abhängige Variable Verweildauer (VWD) logarithmiert wurde. Die Einflussvariablen – Subgruppen des CRB-65-Scores – wurden durch die β -Koeffizienten dargestellt. Die Gleichung der linearen Regression war gegeben durch nachkommende Gleichung:

$$\text{VWD} = \beta_0 + \beta_1 * \text{CRB-65-Score 1} + \beta_2 * \text{CRB-65-Score 2} + \beta_3 * \text{CRB-65-Score 3} + \beta_4 * \text{CRB-65-Score 4}$$

Das Ergebnis demonstriert, dass die CRB-65-Gruppe mit dem Score 4 einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Endpunkt „Verweildauer“ hat, wobei die CRB-65-Gruppe mit dem Score 0 die Referenzgruppe darstellt ($p = 0.0017$, $t \text{ value} = |3.178|$). Daraus lässt sich ableiten: Je höher der CRB-65-Score, desto länger ist die stationäre Verweildauer. Genauer gesagt, bei einem Patienten aus der Subgruppe mit dem CRB-65 Score von 4 erhöht sich die stationäre Verweildauer um 63 % im Vergleich zu der Subgruppe mit dem Score 1. Zur Veranschaulichung dieses signifikanten Unterschiedes zwischen der Subgruppe mit dem Score 0 und der Subgruppe mit dem Score 4 wurde ein Boxplot erstellt (Abb. 24).

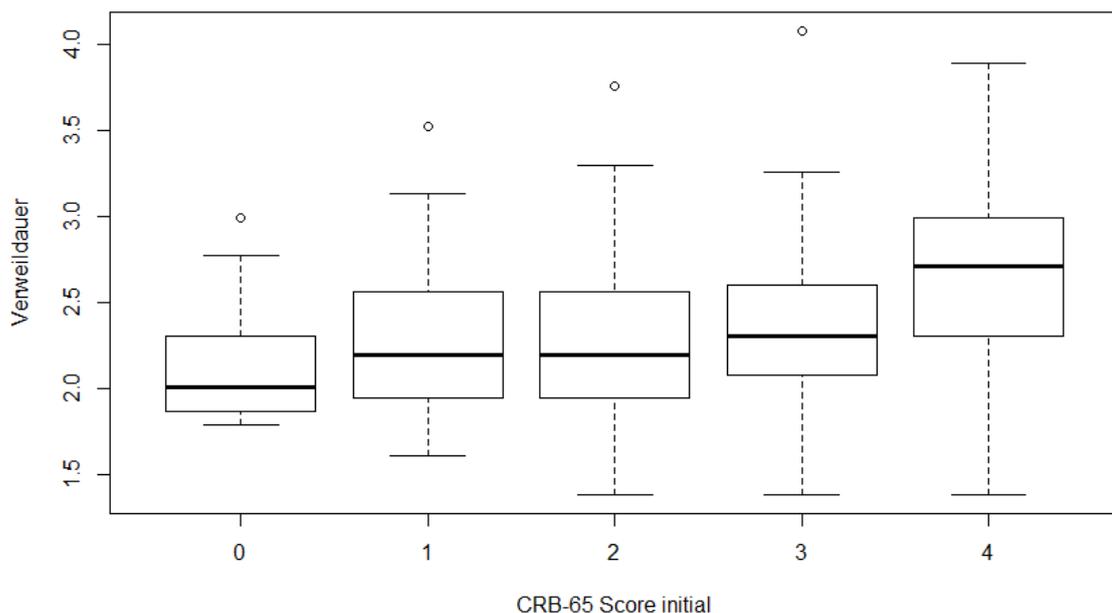


Abbildung 24: Stationäre Verweildauer der Probanden nach der CRB-65-Score-Einteilung

Eine leichte Tendenz zu der Verweildauererhöhung mit dem steigenden CRB-65-Score ist ersichtlich, wobei der klare Unterschied nur zwischen der Gruppe mit dem Score 0 und der Gruppe mit dem Score 4 zu verzeichnen ist. Die Verweildauer – als abhängige Variable – wurde logarithmiert. Dabei entspricht die Y-Achsen-Skalierung der Tagesanzahl wie folgt: 1 – 2,72 Tage, 2 – 12,18 Tage, 3 – 20,08 Tage, 4 – 54,6 Tage.

3.6 Statistische Analyse des Endpunktes „Exitus letalis“

3.6.1 Statistische Analyse des Einflusses der Parameter „Alter“, „initialer CRB-65-Score“, „CRP-Wert bei der Aufnahme“ und „Eskalation der auf der Notaufnahme verordneten antibiotischen Therapie“ auf den Endpunkt „Exitus letalis“

Für die statistische Analyse wurde das Modell der „logistischen Regression“ mit der Variable „Exitus“ als abhängige Variable und „Alter“, „initialer CRB-65-Score“, „CRP-Wert bei der Aufnahme“ und „Eskalation der antibiotischen Therapie“ als Einflussvariablen verwendet (Tab. 9). Dabei wurde der gemeinsame Einfluss aller vier Variablen auf die Zielvariable „Exitus letalis“ untersucht.

Tabelle 9: Ergebnisse der logistischen Regression in Bezug auf die Zielgröße Exitus letalis

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler r	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-0,027	0,025	1,203	1	0,273	0,973
CRB Score 0 initial			8,880	4	0,064	
CRB Score 1 initial	19,541	9873,620	0,000	1	0,998	306591858,712
CRB Score 2 initial	1,553	0,766	4,111	1	0,043	4,723
CRB Score 3 initial	2,312	0,766	4,111	1	0,007	10,094
CRB Score 4 initial	1,007	0,585	2,964	1	0,085	2,738
Eskalation der antibiotischen Therapie	0,957	0,513	3,478	1	0,062	2,603
CRP bei der Aufnahme	-0,001	0,003	0,274	1	0,600	0,999

In der Analyse sind die CRB-65-Subgruppen im Vergleich zu der Subgruppe 0, dem Referenzwert, dargestellt. Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis Exitus letalis auftritt (Exp (B) = Odds Ratio). Man sieht, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben in der Subgruppe mit dem Score 3 um das 10,094-fache höher ist als in der Subgruppe mit dem Score 0 ($p = 0,007$). In der Subgruppe mit dem Score 2, die ebenfalls eine Auswirkung auf den Endpunkt Exitus letalis hat ($p = 0,043$), ist die Sterbewahrscheinlichkeit um den Faktor 4,723 höher. Logischerweise würde man ebenfalls einen Einfluss der Subgruppe mit dem Score 4 erwarten. Das Analyseergebnis widerlegte dieses jedoch ($p = 0,085$). Dies ist vermutlich auf die niedrige Patientenzahl (26 Patienten) zurückzuführen.

Die restlichen Parameter – „Alter“, „CRP-Wert bei der Aufnahme“ und die „Eskalation der initialen antibiotischen Therapie“ – konnten in diesem Modell den Endpunkt „Exitus“ nicht ausreichend erklären, beziehungsweise lässt sich daraus keine höhere Sterbewahrscheinlichkeit statistisch signifikant beschreiben.

3.6.2 Statistische Analyse des Einflusses des Parameters „Alter“ auf den Endpunkt „Exitus letalis“

Die separate Analyse des Parameters „Alter“ gestaltete sich folgendermaßen: Da dieser Parameter keine Normalverteilung aufwies, wurde ein nicht parametrischer Mann-Whitney-U-Test verwendet, um den Unterschied zwischen der Gruppe „Exitus letalis“ und der Gruppe „kein Exitus letalis“ in Bezug auf das Alter darzustellen. Es wurde eine Nullhypothese aufgestellt (Die Altersverteilung ist in den oben genannten Gruppen identisch). Die Alternativhypothese lautete „Die Altersverteilung in den Gruppen ist nicht identisch“, das heißt die Gruppe „Exitus letalis“ unterscheidet sich alterstechnisch von der Gruppe „kein Exitus letalis“. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ gelegt. Dem Resultat nach ($p = 0,065$) musste die Nullhypothese beibehalten werden. Folglich konnten die erhobenen Daten keinen Unterschied in Bezug auf das Alter zwischen den beiden Gruppen präsentieren (Tab. 10).

Tabelle 10: Mann-Whitney-U-Test zu dem Parameter „Alter“

Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Die Verteilung von Alter ist über die Kategorien von Exitus identisch	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	0,065	Nullhypothese beibehalten

Der Mittelwert des Alters unter den $n = 22$ verstorbenen Patienten betrug 80,18 Jahre, wobei die Sterbefälle zwischen circa 55 und 100 Jahren verstreut liegen (Abb. 25).

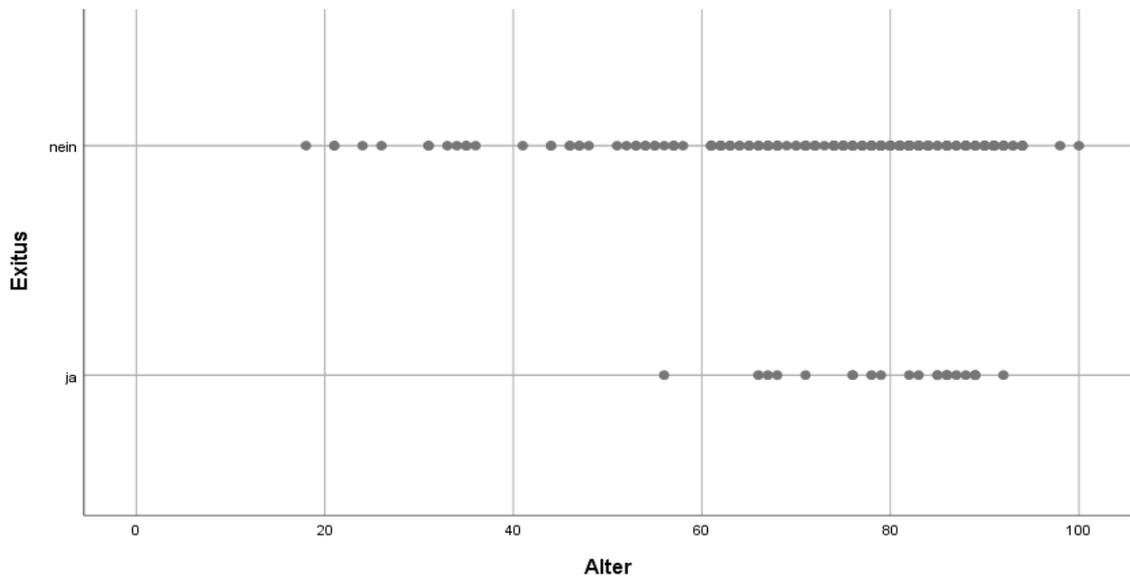


Abbildung 25: Der Parameter „Alter“ in Bezug auf den Exitus letalis

4. Diskussion

4.1 Antibiotische Therapie des untersuchten Patientenkollektivs der UMG

Bei der Auswertung der antibiotischen Therapie fiel auf, dass sich die Auswahl der Antibiotika und ihre Applikationsart je nach Schwere der CAP gemäß der S3-Leitlinie änderte, d.h. je höher der initiale CRB-65-Score lag, desto schneller und länger erfolgte die parenterale Gabe der Antibiotika. Die Antibiotikawahl fiel zuerst zugunsten der β -Laktam-Monotherapie (Unacid), dann fiel die Wahl auf die β -Laktam-Makrolid-Kombitherapie (Unacid plus Clarithromycin), Fluorochinolone (Moxifloxacin), anschließend auf die β -Laktame mit breitem Wirkungsspektrum (Piperacillin/Tazobactam) und schließlich kamen die Carbapeneme zum Einsatz (Meropenem).

Die Makrolide wurden in allen Subgruppen angewendet und sind heutzutage ein fester Bestandteil der medikamentösen Pneumoniebehandlung. Dies fußt darauf, dass sie antiinflammatorisch wirken und somit das Immunsystem beeinflussen (Hagel et al. 2018). Diese positive Wirkung erstreckt sich jedoch nicht auf alle Erreger. Bei Patienten mit *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie konnte die Makrolidgabe keine Reduktion der 30-Tage-Letalität und der Intensivpflichtigkeit erzielen (Laserna et al. 2014). Als unerwünschte Nebenwirkung der Makrolide ist die QT-Zeit-Verlängerung kritisch zu bemerken. Um das Risiko dieser kardiovaskulären Nebenwirkung so weit es geht zu minimieren, kann Azithromycin verordnet werden. Dieses Präparat hat laut einer Metaanalyse die niedrigste kardiovaskuläre Toxizität und kann sogar initial oral verabreicht werden, da es eine ausreichende Bioverfügbarkeit aufweist (Hagel et al. 2018). Da Makrolide ihre Wirkung gegen die atypischen Pneumonieerreger entfalten, wurden sie in dem Patientenkollektiv dieser Studie in der Kombination mit Ampicillin/ Sulbactam am häufigsten angewandt, sodass sowohl typische als auch atypische Pneumonieerreger erfasst wurden. Diese Kombinationsbehandlung wird durch eine Metaanalyse untermauert, in der Betalaktam-Monotherapie versus Kombinationstherapie aus Betalaktam und Makrolid verglichen wurde. Unter der Kombinationstherapie war das Sterberisiko geringer (Nie et al. 2014). Dies ist jedoch kritisch zu hinterfragen bei den Patienten, die nicht auf die Intensivstation verlegt werden müssen. Für diese Zielgruppe konnte gezeigt werden, dass die Betalaktam-Monotherapie bei solchen Patienten einer Kombinationstherapie aus Betalaktam und Makrolid in Bezug auf die 90-Tage-Letalität nicht unterlegen ist (Potstma et al. 2015). Da die Datenlage immer noch nicht eindeutig geklärt ist, sollte die Entscheidung

auf jeden einzelnen Patienten individuell angepasst werden und bleibt somit eine ärztliche Individualentscheidung.

Bei Patienten mit Allergien oder Unverträglichkeiten gegenüber den oben genannten Präparaten sind Fluorchinolone das Mittel der Wahl. Besonders bei leichtgradigen Pneumonien kommen sie als Monotherapie zum Einsatz. Bei dem Verdacht auf eine Pneumokokken-Pneumonie sollte Moxifloxacin, welches bei diesem Erreger am besten wirkt, verordnet werden (Ewig et al. 2016). Ciprofloxacin, ein weiterer Vertreter dieser Klasse, verfügt dagegen über keine gute Pneumokokkenwirksamkeit. Es sollte jedoch bei Verdacht auf eine Pseudomonas-Pneumonie eingesetzt werden, besonders bei Patienten mit schwerer COPD, gegebenenfalls in Kombination mit Amoxicillin (Hecker et al. 2018). An dieser Stelle muss der rote Handbrief vom 08.04.2019, der in Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlicht wurde, erwähnt werden. Fluorchinolone wie Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin können womöglich irreversible Nebenwirkungen hervorrufen, die bevorzugt den Bewegungsapparat (u.a. Tendinitis, Sehnenruptur, Myalgie, Muskelschwäche) und das periphere und zentrale Nervensystem (u.a. periphere Neuropathie, Schlaflosigkeit, Depressionen, Seh-, Hör-, Geruchs- und Geschmacksstörungen) betreffen. Diesem Risiko sind besonders geriatrische Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Zustand nach Organtransplantation und solche, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, ausgesetzt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) et al. 2019). Aufgrund dessen muss bei leichten bis mittelschweren Infektionen von der Fluorchinolonverschreibung abgesehen werden.

In Bezug auf die Applikationsart der Therapie wurde festgestellt, dass je höher der CRB-65-Score war, umso häufiger die parenterale Therapie favorisiert wurde. In den Patientengruppen mit dem CRB-65-Score null bis drei sank die Anzahl der initial intravenös angesetzten Antibiotika nach dem dritten Tag und die Anzahl oraler Antibiotika dagegen stieg. Das bedeutet, dass die Applikationsart zugunsten der oralen Antibiose geändert wurde. Dieses Vorgehen entspricht der so genannten „Sequenztherapie“. Unter dieser versteht man alle antimikrobiellen Therapieformen, die initial intravenös verabreicht und nach klinischem Ansprechen auf eine orale Gabe umgestellt werden (Ewig et al. S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“, Version 25.02.2016, Seite 44).

Eine Voraussetzung für die zügige Umstellung von intravenöser auf orale Applikation ist eine richtig dosierte empirische antibiotische Therapie. In einer Studie, in der die Pharmakokinetik und -dynamik von Ampicillin/Sulbactam bei Patienten über einen Zeitraum von 65 Jahren untersucht wurde, konnte beobachtet werden, dass die Standarddosis – 2 g Ampicillin und 1 g Sulbactam dreimal täglich – auf viermal täglich erhöht werden soll bzw. kann. Womöglich wird erst dann die notwendige Serumkonzentration des Antibiotikums erreicht, sodass eine suffiziente Behandlung vor allem der Streptokokkenpneumonie gewährleistet werden kann. Es ist zu beachten, dass das untersuchte Patientenkollektiv keine Niereninsuffizienz aufwies (Majcher-Peszynska et al. 2014).

Außerdem muss die Eignung der auf die orale Verabreichungsform umzustellenden Antibiotika überprüft werden. Da die Präparate der Subgruppen mit dem CRB-65-Score 0 bis 3 – Ampicillin/Sulbactam, Ampicillin/Sulbactam plus Clarithromycin – sich für die orale Gabe eignen, sprach nichts gegen die Applikationsartänderung in dem Patientenkollektiv dieser Studie. Zusätzlich ist eine ausreichende Dosierung dieser Präparate zu beachten. Zum Beispiel sollte Clarithromycin in einer Dosis von 2 x 500 mg pro Tag und Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 625 mg oder 2-3 x 1000 mg pro Tag eingenommen werden. Die Ergebnisse zweier randomisierter Studien sprechen für eine „Sequenztherapie“. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der intravenös durchgeführten Therapie festgestellt werden (Ewig et al. 2016). Jedoch wird diese ab einer Subgruppe mit dem Score 3 seltener angewendet. Die in der Subgruppe mit dem Score 4 festgestellte Notwendigkeit einer parenteralen antibiotischen Therapie unterstreicht den Schweregrad der Pneumonie bei dem Patientenkollektiv und spricht gegen eine Anwendung der „Sequenztherapie“. Klinische Kontraindikationen für eine Umstellung auf eine orale Therapie sind Magen-Darm-Resorptionsstörungen, eine *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie, eine Endokarditis, eine Meningitis und eine schwere Sepsis (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. 2019).

Bei der Behandlung der mittelschweren und schwergradigen CAP können β -Laktam-Antibiotika mit breitem Spektrum zum Einsatz kommen. Hierbei sind die Cephalosporine hervorzuheben. Diese Antibiotikagruppe beinhaltet gewisse Risiken, die bereits einige negative Empfehlungen mit sich brachten. Nennenswert ist die Umstellung von intravenöse auf orale Präparate, wobei eine gewisse Fehlerquote in Bezug auf die Über- bzw. Underdosierung bei geringer oralen Bioverfügbarkeit zu erwarten ist. Davon auszunehmen sind die Oralcephalosporine Cefuroxim-Axetil und Cefpodoxim-Proxetil (Ewig et al. 2016). Eine zu geringe Dosis würde sowohl zu Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL)-Selektion

und ESBL-Ausbreitung als auch zur Förderung von Clostridium-difficile-Diarrhoen führen. Zusätzlich könnte man nicht ausschließen, dass die initiale antibiotische Therapie dadurch erfolglos endet (Ewig und Giesa 2017). Demnach sollten Umstellungen in der Applikationsart mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Datenlage bezüglich der Antibiotikaauswahl (Kombinationstherapie versus Monotherapie) unklar ist, die Folgen einer fehlerhaften Dosierung der antibiotischen Therapie noch zu erforschen sind und eine „Sequenztherapie“ unter Beachtung der dazugehörigen Kontraindikationen und Nebenwirkungen durchgeführt werden soll.

4.2 Mikrobiologische Diagnostik des untersuchten Patientenkollektivs der UMG

4.2.1 Mikrobiologie – Wegweiser bei der antibiotischen Therapie der CAP?

Bei insgesamt 226 Patienten, die in dieser Arbeit untersucht wurden, wurden 219 Proben für die mikrobiologische Diagnostik entnommen. Davon waren es n = 179 Blutkultur-, n = 15 Trachealsekret-, n = 12 Sputumkultur-, n = 8 Bronchialsekretentnahmen. Vier Mal wurde ein Rachenabstrich und einmal ein Nasenabstrich durchgeführt. Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass in dem Blutkulturmaterial nur 16,38 % der Erreger identifiziert wurden, in dem respiratorischen Material dagegen, welches Tracheal-/Bronchialsekret, Rachen-/Nasenabstrich und Sputum beinhaltet, 57,76 %. Somit gelang eine Erregerdetektion aus dem respiratorischen Material eher als aus der Blutkultur. Laut der S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“ weisen nur 10 % der Blutkulturen ein positives Testergebnis auf. Die scheinbar geringe Prozentzahl ist trügerisch, denn ein positiver Keimnachweis in einer Blutkultur darf als der sicherste ätiologische Beweis angesehen werden. Dieser gibt den Hinweis auf eine bakteriämische Pneumonie und als Konsequenz bringt er eine intensive Überwachung mit sich (Ewig et al. 2016). Trotzdem müssen die positiven Befunde der Blutkulturen kritisch hinterfragt werden, da die Kontaminationsrate mit 16,2 % relativ hoch ist. Es lässt sich darüber diskutieren, ob die Technik der mikrobiologischen Probengewinnung in der Zukunft verbessert werden kann. Bei unklaren Ergebnissen könnte man diese mit den Sputumproben vergleichen, falls vorhanden. Die Sputumprobe ist umstritten. Wenn sie jedoch richtig abgenommen wurde und genug Material für eine qualitative Untersuchung beinhaltet, ist sie für die weitere Patientenbehandlung wegweisend (Ewig et al. 2016).

Doch was ist für eine qualitativ hochwertige Sputumuntersuchung notwendig? Patienten sollten, wenn möglich, bei der Sputumgewinnung angeleitet werden. Es sollte Sputum, das heißt Sekret aus tiefen Atemwegen, und kein Speichel gewonnen werden. Das Sekret sollte folgende Vorgaben erfüllen: 2-5 ml an Volumen beinhalten, farblich gelb und von der Konsistenz zäh sein (Karg et al. 2018). Mindestens eine Stunde vor der Probengewinnung sollten die Patienten weder trinken, noch essen oder eine Mundspülung anwenden. Ein künstliches Gebiss sollte nach Möglichkeit entfernt werden. Die Einhaltung dieser Regeln schützt die Mundflora vor zusätzlichen Kontaminationen (Karg et al. 2018). Nach der Probengewinnung sollte diese innerhalb von zwei bis drei Stunden bei Raumtemperatur ins mikrobiologische Labor geschickt werden. Die präanalytische Zeit darf nicht über vier Stunden liegen. Eine zeitliche Überschreitung lässt die Ergebnisse fragwürdig erscheinen (Pletz et al. 2011). Dies ist der Tatsache geschuldet, dass manche Erreger (u.a. *Haemophilus influenzae*) sterben können, sobald sie den menschlichen Körper verlassen haben. Andere Erreger (z.B. Enterobakterien) hingegen vermehren sich (Karg et al. 2018). Erreger wie beispielsweise *Staphylococcus aureus*, der bei 20 % aller Menschen asymptomatischer Besiedler des Nasenraumes ist, zählt zu der normalen Haut-, Nasen- oder Mundflora. Diese werden oft bei dem Keimnachweis mit aufgeführt (Ewig et al. 2016).

Es ist ersichtlich, dass eine qualitativ gute Sputumgewinnung an einige Regeln gebunden ist. Nur eine verwertbare und richtig gewonnene Probe trägt zur besseren Keimidentifikation bei. Daher sollte die richtige Sputumgewinnung in der UMG geschult werden. Um anzunehmen, dass der Erregernachweis auf dem mikrobiologischen Befund tatsächlich den für die Pneumonie verantwortlichen Erreger darstellt, wäre ein Abgleich mit der Blutkultur und dem respiratorischen Material notwendig. Das setzt eine korrekt durchgeführte Abnahme voraus. Erst dann kann diese diagnostische Maßnahme für die antibiotische Therapie wegweisend sein.

Bei einem Verdacht auf eine durch die Pneumokokken hervorgerufene CAP sollte zusätzlich die Möglichkeit des Urin-Antigennachweises auf *Pneumokokken* in Betracht gezogen werden. Der Test zeigt eine Sensitivität von 67-82 % und eine Spezifität von etwa 97 %, wobei es bei Risikofaktoren (vor allem COPD) zu einem falsch positiven Ergebnis kommen kann (Ewig et al. 2016). Zu folgenden Ergebnissen kamen Shimada T et al. (2009) in Bezug auf Urin-Antigennachweis bei Legionellenpneumonie: Darin wurden Daten aus insgesamt dreißig in die Studie eingeschlossenen Artikeln systematisch ausgewertet. Achtundzwanzig davon beschränkten sich auf den Legionellen des Serotyps 1. Es zeigte sich eine Sensitivität von 74 % und eine Spezifität von etwa 99 %. Insgesamt wurde die Qualität der untersuchten

Studien als niedrig eingestuft, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Testergebnisse Verzerrungen aufweisen und tendenziell eine Überschätzung vorliegt (Shimada et al. 2009).

Daher müssen diese Werte müssen von großen Studien evaluiert werden und gegebenenfalls sollte zur Diskussion gestellt werden, ob eine Urinprobe für den Pneumokokken- und Legionellen-Antigennachweis bei den hospitalisierten Patienten der UMG entnommen werden soll. Wenn die Güte des Urin-Antigennachweises erneut evaluiert wurde, wäre es überlegenswert, diesen bei zufriedenstellenden Ergebnissen in die Standarddiagnostik bei CAP-Patienten mit Verdacht auf Legionellen-/Pneumokokkenpneumonie aufzunehmen. In Deutschland liegt der letzte große Ausbruch mit *Legionella pneumophila* sieben Jahre zurück (Ewig et al. 2016). Besonders im Rahmen einer solchen Epidemie, die nicht unterschätzt werden darf, könnte qualitativ gute Diagnostik, gegebenenfalls der Urintest, hilfreich sein.

4.2.2 Erregerspektrum der durchgeführten mikrobiologischen Diagnostik

Die Identifikation des potenziellen Pneumonieerregers ist entscheidend für die Einleitung einer spezifischen Therapie und Bestimmung der Prognose. Die Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass die Erreger der Patienten, die keine stationäre Behandlung benötigen, nicht erfasst wurden. Dies führt zu dem Problem, dass viele Erreger unentdeckt bleiben. Zwei Studien (Capelastegui et al. 2012; Cilloniz et al. 2012) zufolge ist *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger, gefolgt von *Mycoplasma pneumoniae* und Viren. Jedoch ist zu erwarten, dass regionale Unterschiede bestehen (Ewig et al. 2016). Besonders nennenswert ist die Legionellenpneumonie: Je nach Region zeigen sich deutlich unterschiedliche Prävalenzen verbunden mit einer hohen Letalität. Letztere liegt über dem Durchschnitt (Pletz et al. 2011). Auf diese epidemiologischen Besonderheiten sollte achtgegeben werden. Große Studien sollten dies untersuchen, damit gegebenenfalls vorhandene Unterschiede in den erhobenen Erregerspektren berücksichtigt werden können.

Die Zusammenschau der 226 hospitalisierten Patienten ergab, dass eine strukturierte, mikrobiologische Begleitung der CAP-Patienten empfehlenswert wäre. Dadurch könnte die Behandlung suffizienter gestaltet und die Letalitätsrate gesenkt werden. Einige Fragen bleiben jedoch offen: Nach welchem Zeitraum sollte die Diagnostik wiederholt werden? Wann sollte eine invasive Diagnostik, wie beispielsweise eine bronchoalveoläre Lavage, in Betracht gezogen werden?

4.2.3 Überprüfung der mikrobiologischen Wirksamkeit der antibiotischen Therapie

Es besteht eine wichtige Schnittstelle zwischen der auf der Interdisziplinären Notaufnahme initiierten und der auf den Stationen der UMG fortgeführten Patientenbehandlung. Es handelt sich hierbei um die Überprüfung der auf der INA eingeleiteten, empirischen Antibiotikatherapie nach dem Erhalt der durch das Institut für Medizinische Mikrobiologie erstellten Antibiogramme. Dabei sollte die Eignung der initialen Antibiotikatherapie in Bezug auf die detektierten Erreger überprüft und diese gegebenenfalls eskaliert, deeskaliert oder gar umgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde erhoben, dass insgesamt 108-mal eine Umstellung der antibiotischen Therapie unabhängig von den Ergebnissen der mikrobiologischen Testungen durchgeführt wurde. Lediglich in 33 % der Fälle erfolgte dies antibiogramm-konform. In 9 % der Fälle wurde dieses nicht berücksichtigt, sodass die identifizierten Keime gegen die verabreichten Antibiotika resistent waren. Bei 58 % stand kein Antibiogramm zur Verfügung, weil in dem untersuchten Material keine Keime gezüchtet werden konnten. Das Fehlen eines Antibiogramms verhindert, dass die mikrobiologische Wirksamkeit eines Antibiotikums überprüft werden kann. Dies ist somit nicht hilfreich für die Entscheidung des Umstellens, des Absetzens oder des Beibehaltens des betroffenen Antibiotikums. Zu beachten ist auch der klinische Zustand des Patienten. Dieser kann die Bewertung des Resistenzantibiogramms durch den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin beeinflussen. Er/sie kann das mikrobiologische Ergebnis bestätigen oder gegebenenfalls anzweifeln. Alles in allem bleibt diese Schnittstelle problembehaftet. Eine korrekte Entnahme der Proben für die mikrobiologische Diagnostik soll erzielt werden, damit die Ergebnisse als Wegweiser für die testgerechte Therapie auf den Stationen dienen können.

4.3 Letalität des untersuchten Patientenkollektivs in der UMG

Von 226 untersuchten Patienten verstarben 22 Patienten, was einem Prozentsatz von 9,7 % entspricht. Dabei wurde bei zehn Patienten (45,5 %) von einer Intensivtherapie in Form von intensivmedizinischen Maßnahmen, wie invasiver bzw. nicht invasiver Beatmung und Reanimation unter Berücksichtigung der Patientenverfügung, Abstand genommen. Unter Berücksichtigung dieser Fälle liegt eine Letalität von 5,3 % vor. Als Todesursachen standen Sepsis/septischer Schock/SIRS mit pneumogenem Fokus und Respiratorische Insuffizienz im Vordergrund. Als SIRS – *Systemic inflammatory response syndrome* – wird eine hyperinflammatorische Reaktion aufgrund verschiedener Ursachen (unter anderem:

Infektion, Verbrennung, Trauma) bezeichnet, die generalisiert auftritt. Die Sepsis ist ein SIRS, welches durch eine Infektion hervorgerufen wird und akut lebensbedrohlich ist, weil es zu einer dysregulierten Organdysfunktion führt. Unter einem septischen Schock versteht man eine Sepsis mit Schock. Ein Schock ist eine Art von Kreislaufversagen, bei dem eine akute Minderperfusion zu einem globalen Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf auf zellulärer Ebene führt (Herold und Randerath 2015; Deutsche Sepsis-Gesellschaft).

Kritisch bei der CAP ist, dass ihr Outcome sehr unterschiedlich sein kann. Man findet Letalitätsraten von 1 % bei milder Ausprägung bis zu Letalitätsraten von 40 %, wenn der klinische Zustand des Patienten als Notfall definiert wird. Außerdem ist die hohe Frühletalität nach stationärem Aufenthalt von 4,7 % nach Entlassung bis zum 30. Tag nach Aufnahme ins Krankenhaus zu bedenken (Kolditz und Ewig 2017). Um diese Zahl zu senken, sollten auch präventive Schritte gegen die ambulant erworbene Pneumonie unternommen werden. Dafür steht heutzutage u. a. eine Pneumokokkenimpfung zur Verfügung. Gerade weil eine durch Pneumokokken verursachte Pneumonie in vielen Fällen mit einem schweren klinischen Verlauf einhergeht und eine bakterielle Superinfektion auf dem Boden einer Influenza verursachen kann, darf sie nicht unterschätzt werden (Pletz et al. 2011). Laut der S3-Leitlinie sollte eine Pneumokokken-Standardimpfung mit PCV13 bei Personen über 60 Jahren und bei Personen der Risikogruppen (mit chronischen Krankheiten, angeborenen oder erworbenen Immundefekten beziehungsweise mit Immunsuppression) bei gegebener Indikation durchgeführt werden. Diese kann sowohl als Primär- aber als auch als Sekundärprophylaxe genutzt werden (Ewig et al. 2016). Diese Empfehlung stellt einen hohen Anspruch an das Entlassungsmanagement der Kliniken: Eine fundierte Aufklärung des Patienten durch Ärzte oder anderes medizinisches Personal über die Möglichkeit und Wichtigkeit der Impfung kann womöglich die hohe Letalität senken.

Für die Berechnung der Letalitätsrate in unserer Klinik steht ein dafür geeignetes Dokumentations- und Auswertungsprogramm zur Verfügung. Dieses erfasst die Sterbefälle nach unterschiedlichen Kriterien und wird von der Qualitätssicherung überwacht. In dem so genannten „Pneumoniemodul“ der UMG wird die Qualität der Behandlungen der ambulant erworbenen Pneumonien im Rahmen der Zusammenarbeit mit dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) gesichert. Laut der Auswertung dieses Moduls betrug die beobachtete Rate an Todesfällen bei Patienten mit CAP im Jahr 2016 10,18 % (Zielbereich lag unter 12,71 %). In dem Jahr 2017 konnte die Rate auf 8 % reduziert werden. Diese Zahlen beziehen sich jedoch auf die Gesamtheit der

stationären CAP-Patienten in der UMG. Aus diesem Grund sind sie nicht direkt mit dem Studienkollektiv vergleichbar, unterstreichen aber die Notwendigkeit der Therapieoptimierung dieses Krankheitsbildes. Momentan ist eine sichere Berechnung der Letalitätsrate u.a. aufgrund aktuell vorliegender Dokumentationslücken nur bedingt möglich. Solange das Programm eine hohe Fehlerquote aufweist, ist die hervorgehende Letalitätsrate als Parameter für die Ergebnisqualität als bedenklich anzusehen. Es wäre also wünschenswert, die bereits genannten Mängel im Programm zu beheben. Dadurch kann die Letalitätsrate präziser berechnet werden, was sich prognostisch günstig auf das Patientenkollektiv auswirkt. Denn bei einer bereits korrigierten Letalitätsrate von 5,3 % bleibt die ambulant erworbene Pneumonie eine schwere Erkrankung in der Notfall- und Intensivmedizin.

5. Zusammenfassung

Ambulant erworbene Pneumonien (CAP) gehören global gesehen zu den Infektionskrankungen, die am häufigsten zum Tod führen. Die CAP gewinnt nicht nur als eine schwere Erkrankung an Relevanz, sondern auch als ein ökonomischer Faktor, welcher für die Gesundheitsversorgung der gesamten Bevölkerung von Bedeutung ist. Sie kann als eine Erkrankung des höheren Alters angesehen werden, während der Anteil der Menschen, die älter als 65 Jahre sind, steigt. Somit ist von einer zunehmenden Häufigkeit dieser schweren Erkrankung auszugehen.

In dieser retrospektiven Studie wurden 226 Patienten untersucht, die im Zeitraum März 2016 bis einschließlich Juli 2017 über die Interdisziplinäre Notaufnahme mit der Diagnose „ambulant erworbene Pneumonie“ stationär in die Universitätsmedizin Göttingen aufgenommen wurden. Die Durchführung und Güte der antibiotischen Therapie der oben genannten CAP-Patienten wurden evaluiert. Die Therapiequalität wurde insbesondere in Bezug auf die folgenden Parameter überprüft: Auswahl und Applikationsmodus der Antibiotika; Dauer, klinische und mikrobiologische Wirksamkeit der Therapie.

In diesem Patientenkollektiv wurde die Kombination der Antibiotika Ampicillin/Sulbactam und Clarithromycin initial am häufigsten ausgewählt (n = 66); in 193 Fällen (85,4 %) wurden die initialen Antibiotika parenteral verabreicht; die mittlere Therapiedauer betrug 12,2 Tage. 30 % der Therapien zeigten eine positive klinische Wirksamkeit; die mikrobiologische Wirksamkeit der initialen Therapie war in 20 Fällen (38 %) gegeben, in 22 Fällen (41 %) dagegen mussten gemäß Resistenzantibiogramm die Antibiotika umgestellt werden.

In der statistischen Analyse des Endpunktes „stationäre Verweildauer“ waren die Parameter „Eskalation der antibiotischen Therapie“ und „CRB-65 Gruppe mit dem Score 4“ signifikant assoziiert. Bei Eskalation der Therapie sowie bei Patienten mit einem CRB-65-Score 4 verlängerte sich jeweils die stationäre Verweildauer. Außerdem wurde eine statistische Signifikanz der Parameter „CRB-65 Gruppe mit dem Score 2“ und „CRB-65 Gruppe mit dem Score 3“ mit dem Endpunkt „Exitus letalis“ festgestellt. Die Letalität des untersuchten Patientenkollektivs lag bei 5,3 %.

Die vorliegende Arbeit kann daher belegen, dass trotz einer Weiterentwicklung der Leitlinien weiterhin ein Handlungsbedarf zur Optimierung der CAP-Behandlung besteht.

Limitationen dieser Arbeit ergeben sich aus dem retrospektiven Design. Hinzu kommt die Unvollständigkeit einiger Datensätze, unter anderem aufgrund einer mangelhaften Dokumentation. Die klinische Wirksamkeit der eingeleiteten antibiotischen Therapien war

zusätzlich nur eingeschränkt beurteilbar, da 35,8 % des Patientenkollektivs unter laufender Antibiose entlassen wurden. In 21 % der Fälle ließ sich die mikrobiologische Wirksamkeit der Antibiotika anhand der vorhandenen Antibiogramme oder aufgrund fehlender Antibiogrammen nicht beurteilen.

Abschließend kann CAP als eine häufige Erkrankung bezeichnet werden, die tödlich ausgehen kann. Mit einer Letalitätsrate von 5,3 % bleibt die CAP eine schwere Erkrankung in der Notfall- und der Intensivmedizin. Weitere, möglichst prospektive klinische Studien müssen die Ergebnisse dieser Arbeit evaluieren und validieren.

Literaturverzeichnis

Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T (2006): CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 260, 93–101

Blind C (2019): Pschyrembel Online: Exsudat. <https://www.pschyrembel.de/Exsudat/K07E0>; Zugriff am 25.10.2020

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), Zulassungsinhaber von Fluorchinolon-Antibiotika (2019): Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen.pdf
http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf?__blob=publicationFile&v=3; Zugriff am 10.11.2020

Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, Gorostiaga I, Lopez de Gicoechea MJ, Gorordo I, Esteban C, et al. (2012): Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis* 12, 134

Cilloniz C, Ewig S, Marcos MA, Prina E, Sellares J, Ferrer M, Ortega M, Gabarrus A, Mensa J, Torres A (2012): Community-acquired pneumonia in outpatients: aetiology and outcomes. *Eur Respir J* 40, 931–938

Creutz P, Suttorp N (2015): Ambulant erworbene Pneumonie: Wie antibiotisch therapieren? *Dtsch Arztebl* 2015 112, 10–14

Dalhoff K (2011): Ambulant erworbene Pneumonie. *Internist* 52, 1032

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (2019): Positiv-Empfehlung. Bei fehlender klinischer Kontraindikation sollen orale statt intravenöse Antibiotika mit guter oraler Bioverfügbarkeit appliziert werden. https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht/news/bei-fehlender-klinischer-kontraindikation-sollen-orale-statt-intravenoese-antibiotika-mit-guter-orale/?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&cHash=b335aba2f47d52d626178a7f39d1ca74; Zugriff am 21.12.2019

Deutsche Sepsis-Gesellschaft (2020): Sepsisdefinition- und Kodierung. Sepsis-3-Definition. <https://www.sepsis-gesellschaft.de/sepsisdefinition-und-kodierung/>; Zugriff am 21.03.2021

Evangelatos N, Gerlach T (2018): Adequate risk stratification. *Dtsch Arztebl* 115, 145

Ewig S, Giesa C (2017): Ambulant erworbene Pneumonie: Therapieziel hat Priorität. *Dtsch Arztebl* 2017 114, 4–6

Ewig S, Ruiz M, Mensa J, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Niederman MS, Torres A (1998): Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 158, 1102–1108

Ewig S, Höffken G, Kern W, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S et al. (2016): S3-Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020l_S3_ambulant_erworbene_Pneumonie_Behandlung_Praevention_2016-02-2.pdf; Zugriff am 10.02.2020

Gesundheitsberichterstattung des Bundes (1998): Gesundheitsbericht für Deutschland. Kapitel 5.19 Pneumonie http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=929; Zugriff am 24.03.2019

Grobecker C, Krack-Roberg E, Sommer B (2018): Bevölkerung und Demografie. Auszug aus dem Datenreport 2018. Kapitel 1.1 Bevölkerungsstand und Bevölkerungsentwicklung.pdf. https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2018-kap-1.pdf;jsessionid=BB37A007EB6C54FD79C171223A5D8EB6.internet722?__blob=publicationFile; Zugriff am 21.03.2021

Hagel S, Moeser A, Pletz MW (2018): Gefahr vor allem für ältere Patienten Die ambulant erworbene Pneumonie. *MMW Fortschr Med* 160, 52–61

Hauptmeier BM, Rohde GGU (2013): Ambulant erworbene und nosokomiale Pneumonie. *Der Pneumologe* 10, 351–364

Hecker M, Sommer N, Tello K, Hecker A, Seeger W, Mayer K (2018): Ambulant erworbene Pneumonie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 113, 313–324

Herold G, Randerath W: Pneumonien. In: Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln 2015, 372–379

Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B et al. (2005): S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections. *Thieme E-Journals - Pneumologie* 59 (9), e1-e63

Karg O, Avsar K, Hoffmann H (2018): Sputumgewinnung - Schritt für Schritt. *Thieme E-Journals - Pneumologie/Abstract* 72, 782–789

Kolditz M, Ewig S (2017): Community-acquired pneumonia in adults. *Dtsch Arztebl Int* 114, 838–848

Kolditz M, Ewig S, Schütte H, Suttorp N, Welte T, Rohde G, the CAPNETZ study group (2015): Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Inten Med* 278, 193–202

Laserna E, Sibila O, Fernandez JF, Maselli DJ, Mortensen EM, Anzueto A, Waterer G, Restrepo MI (2014): Impact of macrolide therapy in patients hospitalized with pseudomonas aeruginosa community-acquired Pneumonia. *Chest* 45, 1114–1120

Majcher-Peszynska J, Loebermann M, Klammt S, Frimmel S, Mundkowski RG, Welte T, Reisinger EC, Drewelow B, CAPNETZ Study Group (2014): Ampicillin/sulbactam in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Infection* 42, 79–87

- Nie W, Li B, Xiu Q (2014): β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69, 1441–1446
- Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A (2010): Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. *Bundesgesundheitsbl* 53, 417–426
- Pletz M, Rohde G, Schütte H, Bals R, von Baum H, Welte T (2011): Epidemiologie und Erreger bei ambulant erworbener Pneumonie (CAP). *Dtsch Med Wochenschr* 136, 775–780
- Potstma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Thijsen SFT, Hoepelman AIM, Kluytmans JAJW, Boersma WG, Compaijen CJ, van der Wall E, Prins JM et al. (2015): Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 372, 1312–1323
- Schaaf B, Azzau H, Lorenz J, Schulze-Raestrup U (2015): Epidemiologie der stationär behandelten ambulant erworbenen Pneumonien in Deutschland: Was erwartet uns in den nächsten 50 Jahren? Was sind die Konsequenzen für die ambulante Medizin? *Der Pneumologe* 12, 101–109
- Scholz R (2018): Bevölkerung und Demografie. Auszug aus dem Datenreport 2018. Kapitel 1.3 Demografischer Wandel: Lebenserwartung, Hochaltrigkeit und Sterblichkeit.pdf. https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2018-kap-1.pdf?__blob=publicationFile; Zugriff am 10.11.2020
- Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S (2009): Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 136, 1576–1585
- Statistisches Bundesamt (2018): Statistisches Jahrbuch 2018. Kapitel 4.3.4 Krankheitskosten nach ausgewählten Diagnosen, Alter und Geschlecht 2015.pdf. https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile; Zugriff am 10.11.2010
- Statistisches Bundesamt (2019a): Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html>; Zugriff am 09.11.2020
- Statistisches Bundesamt (2019b): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Ausländische Bevölkerung Ergebnisse des Ausländerzentralregisters. Fachserie 1 Reihe 2 https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/auslaend-bevoelkerung-2010200187004.pdf?__blob=publicationFile&v=3; Zugriff am 09.11.2020
- Weis S, Dickmann P, Pletz MW, Coldewey SM, Gerlach H, Bauer M (2017): Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. *Dtsch Arztebl* 2017 114, 29–30