

Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Respiratorische Infektionen

Zusammenfassung

Dies ist das fünfte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Es enthält Empfehlungen für die empirische und gezielte antimikrobielle Behandlung von Infektionen der unteren Atemwege mit besonderem Schwerpunkt auf der Behandlung bei akuter Exazerbation der COPD sowie ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien.

Sebastian R. Ott¹

Klaus-Friedrich Bodmann²

Béatrice Grabein³

Gert Höffken⁴

Martin Kolditz⁵

Hartmut Lode⁶

Mathias W. Pletz⁷

Florian Thalhammer⁸

1 Pneumologie/Thoraxchirurgie, Claraspital Basel, Schweiz

2 Klinik für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin und Klinische Infektiologie, Klinikum Barnim GmbH, Werner Forßmann Krankenhaus, Eberswalde, Deutschland

3 Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

4 Dresden, Deutschland

5 Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Deutschland

6 Research Center Charlottenburg, Berlin, Deutschland

7 Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

8 Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien, Österreich

Einleitung

Infektionen der Atemwege sind die häufigsten Infektionskrankheiten bei Erwachsenen im ambulanten und stationären Bereich. Die erfolgreiche Behandlung bakterieller Erkrankungen wird entscheidend durch eine rasche Indikationsstellung zur adäquaten antimikrobiellen Therapie sichergestellt. In der Regel erfolgt die Initialbehandlung kalkuliert, da der verursachende Erreger meist noch nicht bekannt ist.

Als Erreger von oberen Atemwegsinfektionen dominieren Viren, während bei tiefen Atemwegsinfektionen Bakterien vorherrschend sind. Die häufigsten bakteriellen Erreger ambulant erworbener Atemwegsinfektionen sind Pneumokokken. Daneben spielen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, Legionellen und Enterobacteriaceae eine Rolle. Selten kommen auch *Staphylococcus aureus* und *Chlamydia pneumoniae* vor. Für Deutschland hat die Untersuchung von CAPNETZ epidemiologische Daten geliefert. Schwierig zu behandelnde multiresistente Erreger, insbesondere Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und *Pseudomonas* spp. spielen in Deutschland bei ambulant erworbenen tiefen Atemwegsinfektionen nur eine untergeordnete Rolle. Eine Ausnahme stellen hier akute Exazerbationen bei Patienten mit schwerer COPD, mit Bronchiektasen oder mit bekannter chronischer *Pseudomonas*-Infektion dar.

Das Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonien ist wesentlich breiter und umfasst neben den Erregern, die auch bei den ambulant erworbenen Infektionen auftreten, häufiger auch multiresistente Erreger wie MRSA, „Extended-Spektrum“-Beta-Lactamase (ESBL)-bildende Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia*.

Die Resistenzsituation der Pneumokokken gegenüber Penicillin ist in Deutschland mit einem Anteil von maximal 2% resistenten Stämmen weiterhin günstig. Bei den Makroliden ist ein rückläufiger Trend zu erkennen (siehe Kapitel 2 [1]). Einen aktuellen Überblick über die Resistenzlage bei den häufigsten bakteriellen Erregern von tiefen Atemwegsinfektionen bieten die Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (<https://www.p-e-g.org/resistenzdaten.html>) und das Antibiotika-Resistenz-Surveillance-System (ARS) des Robert Koch-Instituts (<https://ars.rki.de>).

Die Resistenzsituation explizit bei Erregern nosokomialer Pneumonien in Deutschland ist bisher nicht in einer größeren epidemiologischen Studie untersucht worden. Sie unterliegt Schwankungen zwischen einzelnen Kliniken und sogar zwischen einzelnen Stationen, so dass die Kenntnis der lokalen Epidemiologie und Empfindlichkeit von besonderer Bedeutung für die lokale Implementierung von Therapieempfehlungen oder Leitlinien ist.

Aus der PEG-Resistenzstudie geht hervor, dass der Anteil der Enterobacteriaceae, die eine ESBL bilden, in den letzten 15–20 Jahren zugenommen hat. In der Studie von 2013, die 22,5% Atemwegs isolate enthielt, betrug

der Anteil bei *Escherichia coli* 14,9% und *Klebsiella pneumoniae* bei 17,4%.

Eine Antibiotika-Vortherapie innerhalb der letzten 3 Monate disponiert zu Infektionen durch resistente Erreger, besonders gegenüber der verwendeten Substanzgruppe. Dieser Zusammenhang ist für Beta-Lactame, Makrolide und Fluorchinolone gut belegt.

Die vorliegende Leitlinie stellt im Bereich der respiratorischen Infektionen eine Ergänzung zu den S3-Leitlinien „Ambulant erworbene Pneumonie“ von 2016 und „Nosokomiale Pneumonie“ von 2017 dar. Beide Leitlinien wurden unter der Mitarbeit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) e. V. erstellt. Im Folgenden wird deshalb bewusst auf diese beiden S3-Leitlinien Bezug genommen [2], [3]. Die vorliegende Leitlinie ist hingegen nicht anzuwenden bei Mukoviszidose-(Cystische Fibrose, CF)-Patienten mit chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion und nur bedingt anzuwenden bei Bronchiektasen-Patienten mit chronischer *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion. Hier verweisen wir auf die entsprechende AWMF-S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*“ [4] bzw. die „European Respiratory Society (ERS) Guidelines for the Management of Adult Bronchiectasis“ [5].

Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

Definition der AECOPD

In der Literatur gibt es unterschiedliche Definitionen; eine allgemeingültige Definition fehlt. Somit ist eine Vergleichbarkeit der verfügbaren Studien erschwert. Für diese Leitlinie wird für die akute Exazerbation der COPD (AECOPD) folgende Definition verwendet: Akute Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik bei bekannter chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die eine über die tägliche Basistherapie hinausgehende Intensivierung der Behandlung erfordert.

Ätiologie der AECOPD

Annähernd die Hälfte aller AECOPD-Episoden wird durch Infektionserreger ausgelöst. Dabei handelt es sich überwiegend um respiratorische Viren, wie Respiratory Syncytial Virus (RSV), Rhino-, Corona- und Adenoviren, das humane Metapneumovirus (hMPV) sowie Influenzaviren.

Die häufigsten bakteriellen Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* und Enterobacteriaceae. Bei Patienten mit schwerer COPD findet sich auch *Pseudomonas aeruginosa*.

Tabelle 1: Therapieempfehlungen für Patienten mit AECOPD bei Vorliegen einer grundsätzlichen Indikation zur Antibiotika-Therapie

Substanzen	Dosierung i.v. (pro Tag)	Therapiedauer
Bei mittelschwerer und schwergradiger AECOPD (hospitalisierte Patienten auf Normal- bzw. Intensivstation) mit Stockley Typ II (mit purulentem Auswurf) ohne bekannten Nachweis von <i>P. aeruginosa</i> , ohne Bronchiektasen, ohne Beatmung		
Mittel der Wahl		
Amoxicillin + Clavulansäure	3x 2,2 g	5–7 Tage
Ampicillin + Sulbactam	3x 3 g	5–7 Tage
Ceftriaxon	1x 2 g	5–7 Tage
Cefotaxim	3x 2 g	5–7 Tage
Alternativen*		
Levofloxacin	1–2x 500 mg	5 Tage
Moxifloxacin	1x 400 mg	5 Tage
Bei AECOPD mit Stockley Typ II und mit individuellem <i>P.-aeruginosa</i> -Nachweis bzw. mit Bronchiektasen sowie bei beatmeten Patienten*		
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g	8 Tage
Cefepim	3x 2 g	8 Tage
Ceftazidim**	3x 2 g	8 Tage
Imipenem	3x 1 g	8 Tage
Meropenem	3x 1 g	8 Tage
oder		
Levofloxacin	2x 500 mg	8 Tage
Ciprofloxacin**	3x 400 mg	8 Tage

* Das wesentliche Entscheidungskriterium zwischen den genannten Alternativen bildet eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate bei Patienten mit rezidivierenden Exazerbationen: Es wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzklasse empfohlen.

** Ciprofloxacin und Ceftazidim nur in Kombination mit einer Pneumokokken-wirksamen Substanz, z.B. Aminopenicillin oder Cephalosporin der Gruppen 2 oder 3a.

Klinische Symptomatik der AECOPD

Leitsymptome der AECOPD sind

- zunehmende Atemnot,
- vermehrt Husten,
- Zunahme von Sputummenge und/oder Viskosität,
- thorakales Engegefühl.

Unspezifische Zeichen sind

- leichtere Ermüdbarkeit,
- Schlafstörungen,
- Depressionen bzw.
- Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma (CO₂-Narkose).

Indikationen zur antimikrobiellen Behandlung bei mittelschwerer und schwerer AECOPD

Da der Großteil der durch Infektionserreger ausgelösten AECOPD durch Viren verursacht wird, besteht in diesen Fällen mit Ausnahme der Influenza keine Indikation oder Option für die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie. Im klinischen Alltag ist es oft schwierig, zwischen viraler und bakterieller Exazerbation zu unterscheiden; auch Mischinfektionen kommen vor. Selbst wenn die klinische Symptomatik einer AECOPD unspezifisch ist, kann hier

neben dem Schweregrad der AECOPD das Vorliegen von zunehmender Sputumpurulenz zur Entscheidung herangezogen werden, eine antimikrobielle Behandlung zu initiieren. Ferner kann für die Entscheidung, eine Antibiotika-Therapie zu beginnen, auch das Ergebnis der Bestimmung des Procalcitonins (PCT) im Serum, sofern vorhanden, herangezogen werden. Bei einem PCT-Wert von <0,1 ng/ml kann in der Regel auf eine antimikrobielle Therapie verzichtet werden.

Im ambulanten Bereich ist nur selten eine Antibiotika-Therapie indiziert, die dann oral durchgeführt werden sollte. Bei hospitalisierten Patienten ist eine antimikrobielle Therapie in der Regel nur dann indiziert, wenn purulentes Sputum vorhanden ist (Exazerbation Typ II nach Stockley) oder die Schwere der Exazerbation eine intensivmedizinische Behandlung erfordert, insbesondere bei maschineller invasiver oder nicht-invasiver Beatmung. Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Antibiotika-Therapie bei AECOPD finden sich in Tabelle 1.

Eine Antibiotika-Therapie wird grundsätzlich empfohlen (Empfehlungsgrad B) bei:

- Mittelschwerer AECOPD (mit Indikation zur Hospitalisierung): Antimikrobielle Therapie nur bei Stockley Typ II (purulentes Sputum). Besteht die Möglichkeit der PCT-Messung, kann eine Bestimmung erfolgen. Bei einem Wert von ≤0,1 ng/ml kann dann unabhängig

Tabelle 2: Einteilung der Pneumonie nach Ort des Erwerbs und Immunstatus des Patienten

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

von der Sputumpurulenz auf Antibiotika verzichtet werden.

- Schweregradiger AECOPD (mit Indikation zur Intensivtherapie): Antimikrobielle Therapie immer indiziert

Pneumonien

Die Pneumonie ist definiert als eine mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms. Klinisch liegt eine Pneumonie vor, wenn neue oder zunehmende Infiltrate im Röntgen-thorax nachgewiesen werden und einige der folgenden klinischen Zeichen bestehen:

- Körpertemperatur >38°C (oder selten <36°C) und/oder,
- Leukozytose (>10 G/L) und/oder,
- Linksverschiebung (>5%) und/oder,
- produktiver Husten,
- purulenter Auswurf,
- Dyspnoe, Tachypnoe,
- Schüttelfrost,
- feinblasige Rasselgeräusche,
- atemabhängige Thoraxschmerzen,
- neu aufgetretene oder zunehmende Verwirrtheit.

Pneumonien werden nach Ort des Erwerbs und des Immunstatus des Patienten nach der sogenannten „Pneumonie-Triade“ eingeteilt (siehe Tabelle 2) [6].

Zusätzlich wurde im Jahr 2005 von der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) das Konzept der „healthcare associated pneumonia“ (HCAP) eingeführt, das die „nursing home acquired pneumonia“ (NHAP) einschließt. Dieses Konzept wurde in erster Linie entwickelt, um eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger (MRE) zu definieren und entsprechend zu behandeln [7]. Es hat sich jedoch als nicht prädiktiv für MRE erwiesen und impliziert eine erhebliche Übertherapie [8], [9]. Somit ist es im klinischen Alltag angezeigt, individuelle Risikofaktoren für das Vorliegen von MRE zu definieren, die eine andere als die empfohlene Standardtherapie der ambulant erworbenen Pneumonie erforderlich machen (siehe unten).

Neben der raschen Einleitung einer adäquaten kalkulierten antimikrobiellen Therapie sind bei der Behandlung der Pneumonie adjuvante Maßnahmen von Bedeutung, da sie dazu beitragen können, die Letalität zu senken. Hierzu zählen neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr bzw. Behandlung mit Vasopressoren, insbesondere bei Patienten mit Hypotension und/oder septischem Schock, gegebenenfalls Maßnahmen zur Fiebersenkung,

Sauerstoffgabe bei Hypoxie, mechanische Ventilation bei respiratorischem Versagen und Behandlung einer bronchialen Obstruktion. Die systemische Gabe von Glukokortikoiden kann aktuell nur bei Patienten mit gleichzeitiger bronchialer Obstruktion oder septischem Schock empfohlen werden. Eine Thrombose-Prophylaxe sollte bei allen Patienten erfolgen.

Große Bedeutung kommt ferner der Erkennung von potentiell instabilen Begleiterkrankungen zu, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen, da es im Rahmen der akuten systemischen Inflammation bei Pneumonie zu einer Verschlechterung der Grundkrankheit mit signifikanter Zunahme der Mortalität kommen kann [10].

Ambulant erworbene Pneumonien (Community-acquired Pneumonie; CAP)

Die Wahl der kalkulierten antibakteriellen Therapie bei Patienten mit CAP richtet sich in erster Linie nach dem zu erwartenden Erregerspektrum, der Schwere der Erkrankung und individuellen Risikofaktoren für das Vorliegen von multiresistenten Erregern (MRE).

Neben der klinischen Abschätzung des Schweregrads (ärztliche klinische Einschätzung) können entsprechende Scores zur objektiven Beurteilung des individuellen Letalitätsrisikos herangezogen werden. Im klinischen Alltag hat sich hier der CRB-65 Score bewährt. Zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schlechten Verlauf sollte zusätzlich der funktionelle Status ermittelt werden sowie eine klinische Evaluation von potentiell instabilen Komorbiditäten und eine Messung der Oxygenierung erfolgen. Zusätzlich sollten die modifizierten Minor-kriterien zur Risikostratifizierung herangezogen werden (siehe Tabelle 3), insbesondere bei älteren Patienten, bei denen der prädiktive Wert des CRB-65 Scores aufgrund des Alters eingeschränkt ist.

CRB-65-Score

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:

- Bewusstseinstörung,
- Atemfrequenz ≥ 30 /min,
- diastolischer Blutdruck ≤ 60 mm Hg / systolischer Blutdruck < 90 mm Hg,
- Alter ≥ 65 Jahre.

Tabelle 3: Minorkriterien. Ein hohes Risiko der intensivmedizinischen Therapienotwendigkeit besteht, wenn >1 der 9 Minorkriterien vorhanden sind.

Minorkriterien
1. Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2 \leq 53$ mmHg bzw. ≤ 7 kPa bei Raumluft)
2. Atemfrequenz ≥ 30 /Minute
3. Multilobäre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
4. Neu aufgetretene Bewusstseinsstörung
5. Systemische Hypotension mit Notwendigkeit der aggressiven Volumentherapie
6. akutes Nierenversagen (Harnstoff-N ≥ 20 mg/dL)
7. Leukopenie (Leukozyten < 4000 Zellen/mm ³)
8. Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000 Zellen/mm ³)
9. Hypothermie (Körpertemperatur $< 36^\circ\text{C}$)

Der Score wird berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien. Es muss angemerkt werden, dass sich einzelne Patienten trotz initialer Zuordnung in eine Niedrigletalitätsgruppe im kurzfristigen Verlauf zum Teil dramatisch verschlechtern können und einer intensivmedizinischen Betreuung bedürfen, was mit einer deutlich erhöhten Letalität einhergeht [11]. Die Minorkriterien können hier helfen, diese Patienten frühzeitig zu erfassen.

Gegenstand dieser Leitlinie sind die mittelschwere und die schwere CAP, da die leichtgradige CAP in der Regel oral therapiert werden kann.

- Mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus in der Regel auf einer Normalstation (hospitalisierte CAP)
- Schwere ambulant erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus in der Regel auf einer Überwachungsstation (Intensivstation, Intermediate Care u.a.) (schwere CAP)

Erregerspektrum bei hospitalisierten CAP-Patienten

Der mit Abstand häufigste Erreger ist *Streptococcus pneumoniae*; deutlich seltener sind *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, respiratorische Viren und *Staphylococcus aureus* sowie wesentlich seltener Enterobacteriaceae, *Chlamydia* spp. und *Coxiella burnetii* [2], [12]. Die Häufigkeit von *Legionella pneumophila* ist regional unterschiedlich und beträgt bis zu 6%. Enterobacteriaceae werden etwas häufiger nachgewiesen als bei Patienten, bei denen die CAP ambulant behandelt werden kann. Durch den Einsatz von modernen Erregernachweismethoden wie Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) wurden in einer aktuellen Publikation bei Patienten mit CAP vermehrt respiratorische Viren nachgewiesen, sowohl als Einzelerreger als auch zusammen mit verschiedenen Bakterien. In dieser Studie waren Rhino- und Influenzaviren bei hospitalisierten CAP-Patienten die am häufigsten nachgewiesenen Erreger, noch vor Pneumokokken [13]. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass trotz aufwendiger Diagnostik ein Erregernachweis nur bei 38% der Patienten gelang und der Großteil der Patienten in die Niedrigletalitätsgruppe („leichte CAP“)

fiel (70% der Patienten hatten einen CURB-65 ≤ 1 bzw. 65% der Patienten waren in den PSI Klassen 1–3). Hinzu kommt, dass die Frage nach der klinischen Bedeutung dieser Virusnachweise noch nicht abschließend geklärt ist, da auch bei asymptomatischen Patienten v.a. Rhinoviren in Atemwegsmaterialien mittels NAT nachgewiesen werden können [14], [15].

Pseudomonas aeruginosa und andere MRE wie MRSA spielen in Deutschland als Erreger der CAP nach aktuellen Daten von CAPNETZ nur eine zahlenmäßig untergeordnete Rolle. Daher ist bei CAP nur in seltenen Fällen bei Vorliegen von individuellen Risikofaktoren für MRE (siehe unten) eine entsprechende Initialtherapie erforderlich.

Das individuelle Risiko für das Vorliegen einer Infektion mit MRE sollte jeweils unabhängig vom Schweregrad evaluiert werden. Hauptrisikofaktoren für das Vorliegen von resistenten oder multiresistenten Erregern sind eine vorhergehende Übertragung, in der Regel im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder eine vorhergehende Selektion z.B. durch eine Antibiotika-Vorbehandlung. Entscheidend ist neben dem Vorliegen eines entsprechenden Risikofaktors auch die Dauer der Exposition (z.B. Dauer der Hospitalisierung, Dauer der Antibiotika-Behandlung).

Risikofaktoren für multiresistente Erreger

- Übertragung von resistenten Erregern (stark: vorhergehende Hospitalisation; möglich: Dialyse, Pflegeheim)
- Vorhergehende antimikrobielle Therapie (in Abhängigkeit von Spektrum, Dauer und Dosierung)
- Schwere strukturelle chronische Lungenerkrankungen wie schwere COPD, Bronchiektasen oder Mukoviszidose mit Antibiotika-Vortherapie oder vorausgegangene Hospitalisierung jeweils in den letzten drei Monaten
- Bekannte Kolonisation durch MRE (z.B. MRSA, MRGN)
- Aufnahme aus Langzeitpflegebereichen, chronische Dialyse, Tracheostomaträger, offene Hautwunden

Tabelle 4: Empfehlung für die kalkulierte Initialtherapie bei mittelschwerer und schwerer hospitalisierter CAP ohne Risiko für multiresistente Erreger (nach [2]). Für Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 7.

Schweregrad der Pneumonie	Therapie der Wahl	Alternative
Mittelschwere Pneumonie (in der Regel Beginn i.v. mit oraler Sequenztherapie)	Amoxicillin/Clavulansäure Ampicillin/Sulbactam Cefuroxim Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils +/- Makrolid für 3 Tage*
Schwere Pneumonie (Beginn immer i.v., orale Sequenztherapie prinzipiell möglich)	Piperacillin/ Tazobactam Ceftriaxon Cefotaxim	jeweils + Makrolid für 3 Tage*

* Bei Nachweis eines atypischen Erregers sollte entsprechend länger behandelt oder auf eine gezielte Therapie gewechselt werden.

** Eine initiale orale Behandlung ist einer parenteralen Verabreichung gleichwertig, die initiale parenterale Gabe wird bevorzugt.

Therapie bei hospitalisierten CAP-Patienten

Eine antimikrobielle Therapie sollte, insbesondere bei der schweren CAP, so früh wie möglich eingeleitet werden. Eine Verzögerung der Therapieeinleitung geht bei Patienten mit schwerer Sepsis oder Schock bereits nach 1–2 Stunden mit einer erhöhten Letalität einher. Diagnostische Maßnahmen dürfen den Therapiebeginn daher nicht verzögern. Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie bei mittelschwerer und schwerer CAP ohne Risikofaktoren für MRE finden sich in Tabelle 4. Grundsätzlich soll bei hospitalisierten Patienten eine parenterale Verabreichung bevorzugt werden. Die Gabe von Makroliden im Rahmen einer Kombinationsbehandlung kann oral erfolgen; es sollte dann jedoch den modernen Makroliden (Clarithromycin, Azithromycin) der Vorzug gegeben werden. Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der Substanzklasse empfohlen.

Wenn möglich, sollte bei einer parenteralen Initialtherapie immer eine frühe Therapieumstellung auf eine orale Gabe (Sequenztherapie) erfolgen. Dies ist in der Regel möglich, wenn folgenden Voraussetzungen (klinische Stabilität) vorliegen (Empfehlungsgrad A):

- Herzfrequenz ≤ 100 /min,
- Atemfrequenz ≤ 24 /min,
- systolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg,
- Körpertemperatur $\leq 37,8^\circ\text{C}$,
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme,
- normaler Bewusstseinszustand,
- keine Hypoxämie ($\text{PO}_2 \geq 60$ mm Hg bzw. $\text{SaO}_2 \geq 90\%$) und
- sichere orale Medikamenteneinnahme.

Tabelle 5: Orale Sequenztherapie bei Patienten mit erreichter klinischer Stabilität und ohne Erregernachweis bei CAP (bei Erregernachweis: gezielte Therapie siehe Tabelle 6)

Therapie der Wahl	Dosierung
Amoxicillin	3x 750–1.000 mg p.o.
Amoxicillin/Clavulansäure	2–3x 1 g p.o.
Alternativen, z.B. bei Penicillin-Allergie	
Clarithromycin	2x 500 mg p.o.
Azithromycin	1x 500 mg p.o.
Doxycyclin	1x 200 mg p.o.
Levofloxacin	(1–)2 x 500 mg p.o.
Moxifloxacin	1x 400 mg p.o.
Clindamycin	3x 600 mg p.o.
nicht zur Initialtherapie	
Cefuroximaxetil*	2x 500 mg p.o.
Cefpodoximproxetil*	2x 200 mg p.o.
Für Sultamicillin ist die Datenlage bei der Pneumonie im Erwachsenenalter unzureichend [43].	

* Bei den Oralcephalosporinen gelten Cefuroximaxetil und Cefpodoximproxetil als geeignet für eine Sequenztherapie, allerdings sind sie in ihrer In-vitro-Aktivität gegenüber Pneumokokken schwächer wirksam z.B. als Amoxicillin [16]. Problematisch ist bei den oralen Cephalosporinen ferner, dass sie eine geringe orale Bioverfügbarkeit aufweisen (Cefuroximaxetil 40%, Cefpodoximproxetil 50%).

Grundsätzlich eignen sich Substanzen mit hoher bis sehr hoher oraler Bioverfügbarkeit und nachgewiesener Wirksamkeit bei Pneumonie zur oralen Sequenztherapie. Sie sollte wenn möglich innerhalb der gleichen Substanzklassen erfolgen. Es kann aber auch ein Wechsel der Substanzklasse erfolgen, sofern keine orale Formulierung des entsprechenden Antibiotikums verfügbar ist. Liegt zu diesem Zeitpunkt kein Erregernachweis vor, sollte eine orale Sequenztherapie nach Tabelle 5 erfolgen. Bei einer Sequenztherapie sollte immer auch die Möglichkeit einer Deeskalation der Antibiotika-Therapie überprüft werden, wenn ein Erregernachweis vorliegt.

Tabelle 6: Ausgewählte Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie nach Erregersicherung und ausgetesteter In-vitro-Empfindlichkeit (nach [2]). Dosierungen – soweit nicht anders angegeben – siehe Tabelle 7.

Erreger	Substanz	Alternative
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin p.o. Penicillin G (nur i.v.)	Cefuroxim, Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin (nur i.v.)	Cefazolin Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Linezolid	Vancomycin (Zieltalspiegel 15–20 mg/kg) Clindamycin (3x 600 mg i.v./p.o.)**
<i>Legionella</i> spp.	Moxifloxacin oder Levofloxacin	Azithromycin oder Clarithromycin
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azithromycin oder Clarithromycin	Doxycyclin Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Doxycyclin	Azithromycin oder Clarithromycin Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxycyclin	Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin oder Amoxicillin	Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) Ceftriaxon oder Cefotaxim Moxifloxacin oder Levofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/Sulbactam (nur i.v.) oder Amoxicillin/Clavulansäure Levofloxacin* oder Ciprofloxacin*	Ceftriaxon oder Cefotaxim
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Levofloxacin* oder Ciprofloxacin*	Ceftriaxon oder Cefotaxim
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem oder Meropenem	Levofloxacin oder Ciprofloxacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim Piperacillin/Tazobactam	Meropenem Ciprofloxacin

* Die Rationale für die Empfehlung von Fluorchinolonen bei Infektionen durch *K. pneumoniae* oder *E. coli* sind Inokulum-Effekte bei Beta-Lactamase-bildenden Stämmen. Bei diesen Stämmen findet sich in der in-vitro-Testung oft keine Resistenz gegen Ampicillin/Sulbactam und Amoxicillin/Clavulansäure. Wegen des Inokulum-Effektes kann es aber unter der Therapie zu einer Persistenz der Erreger kommen.

** Nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit!

Anpassung der Initialtherapie – gezielte Therapie und Deeskalation

Nach Erhalt der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen soll bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie im Verlauf die kalkulierte Initialtherapie entsprechend den Ergebnissen der Erregeridentifizierung und der In-vitro-Resistenztestung angepasst werden. In der Regel ist eine Deeskalation unter Verwendung von Antibiotika mit gezieltem und somit schmalere Wirkungsspektrum möglich. Hierdurch kann der Selektionsdruck vermindert und der „mikrobiologische Kollateralschaden“ möglicherweise reduziert werden. So soll z.B. bei nachgewiesener Pneumokokken CAP und entsprechender Sensibilität auf Penicillin G gewechselt werden. Bei klinischer Stabilisierung und fehlendem Nachweis eines atypischen bakteriellen Erregers soll eine zusätzlich eingeleitete Makrolidtherapie nach 3 Tagen wieder beendet werden. Weitere Optionen der gezielten antimikrobiellen Therapie bei häufigen Erregern der CAP finden sich in Tabelle 6.

Therapiedauer

Die Antibiotika-Therapie kann 48–72 Stunden nach klinischer Besserung mit Entfieberung, meist jedoch frühestens nach 5 Tagen, beendet werden. Eine Therapiedauer von mehr als 7 Tagen ist im Regelfall nicht erforderlich. Bei nachgewiesener Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* wird eine längere Therapiedauer von 8–15 Tagen empfohlen.

Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Dosierungsempfehlungen für die kalkulierte parenterale antimikrobielle Initialtherapie

Substanz	Tagesdosis i.v.*
<i>Penicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen</i>	
Ampicillin/Sulbactam	3–4x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3–4x 2,2 g
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g
<i>Cephalosporine</i>	
Cefuroxim	3x 1,5–3 g
Ceftriaxon	1x 2 g
Cefotaxim	3–4x 2 g
Ceftarolin	2–3x 0,6 g
Ceftobiprol	3x 0,5 g
<i>Carbapeneme</i>	
Ertapenem	1x 1 g
Meropenem	3x 1(–2) g
Imipenem	3–4x 1 g
<i>Makrolide</i>	
Clarithromycin	2x 500 mg
Azithromycin	1x 500 mg
<i>Fluorchinolone</i>	
Moxifloxacin	1x 400 mg
Levofloxacin	(1–)2x 500 mg
Ciprofloxacin	2–3x 400 mg
<i>Aminoglykoside</i>	
Gentamicin	1x 4–6 mg/kg KG
Tobramycin	1x 5–7 mg/kg KG
Amikacin	1x 15–20 mg/kg KG
<i>Tetracycline</i>	
Doxycyclin	nicht empfohlen
<i>Neuraminidase-Inhibitoren</i>	
Oseltamivir	nicht verfügbar

* Bei normaler Nierenfunktion. Unabhängig von der Nierenfunktion sollte in den ersten 24 Stunden die volle Tagesdosis gegeben werden.

Management der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Die Indikation für eine intensivierete Überwachung (je nach Einrichtung Intensivstation, Intermediärstation bzw. intensivierete Überwachung auf einer Normalstation) besteht bei Patienten mit

- Notwendigkeit einer Beatmungstherapie oder mit septischem Schock
- Vorliegen von mindestens 1 Minorkriterium (siehe Tabelle 3)
- Unzureichender Oxygenierung bei Raumluftatmung ($\text{SaO}_2 < 90\%$)
- Instabilen oder dekompensierten Komorbiditäten

In jedem Fall ist eine gründliche klinische Einschätzung des Schweregrads der CAP notwendig für die Entscheidung über eine intensivierete Betreuung, einschließlich der Evaluation von potentiell dekompensierten Nebenerkrankungen und der Oxygenierung.

Eine individualisierte rasche Volumentherapie mit kristalloiden Lösungen sowie die umgehende Einleitung einer antimikrobiellen Therapie (möglichst innerhalb von einer Stunde) stehen bei diesen Patienten im Vordergrund. Die weitere Therapie der Sepsis soll sich an den Leitlinien zur Sepsis orientieren.

Erregerspektrum der sCAP

Die Ätiologie der sCAP unterscheidet sich von der weniger schweren Form; das Erregerspektrum ist breiter. Etwa 10% der Infektionen sind polymikrobiell.

Für das differenzialtherapeutische Vorgehen bei der sCAP ist hier die Frage nach einem eventuell vorliegenden Risiko für multiresistente Erreger (MRE) inklusive *Pseudomonas-aeruginosa*-Risiko von größerer Bedeutung.

Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie (sCAP)

Das Risiko eines ungünstigen Ausgangs durch eine inadäquate Therapie wegen Vorliegen einer Resistenz ist bei sCAP höher. Die Beachtung der aktuellen Resistenzdaten hat daher einen besonders hohen Stellenwert. Bei Patienten mit septischem Schock und/oder invasiver Beatmung ist initial eine Kombinationstherapie unter Einschluss eines Beta-Lactams indiziert.

Die S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie empfiehlt (Empfehlungsgrad B) bei sCAP ohne Risiko für eine Infektion durch MRE, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, als Therapie der Wahl eine Kombinationstherapie bestehend aus einem adäquaten Beta-Lactam-Antibiotikum (Cefotaxim, Ceftriaxon, Piperacillin/Tazobactam, Ertapenem) und einem Makrolid (Tabelle 4) [2]. Die Monotherapie mit einem Pneumokokken-wirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Moxifloxacin) ist eine mögliche Alternative. Diese Empfehlung gilt jedoch nur für Patienten ohne septischen Schock bzw. ohne invasive Beatmung.

Bei Patienten mit Indikation für eine empirische Therapie gegen MRE, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, wird in der Regel eine Kombinationstherapie bestehend aus Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Imipenem bzw. Meropenem und einem *Pseudomonas*-wirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin oder Ciprofloxacin) oder einem Aminoglykosid zusammen mit einem Makrolid empfohlen (Tabelle 8). Wesentliches differenzialtherapeutisches Kriterium ist eine vorausgegangene Antibiotika-Therapie, die einen Wechsel der Substanzgruppe erforderlich macht. Ceftazidim ist ebenfalls gegenüber *Pseudomonas aeruginosa* aktiv, verfügt aber im Vergleich zu Cefepim über eine unzureichende Aktivität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. Nach klini-

Tabelle 8: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei hospitalisierten Patienten mit individuellen Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE)

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
<i>Pseudomonas</i> -aktives Beta-Lactam		
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g i.v.	8–15 Tage
Cefepim	3x 2 g i.v.	8–15 Tage
Imipenem	3–4x 1 g i.v.	8–15 Tage
Meropenem	3x 1(–2) g i.v.	8–15 Tage
plus Fluorchinolon		
Levofloxacin	2x 500 mg i.v.	
Ciprofloxacin	3x 400 mg i.v.	
oder* plus Aminoglykosid und Makrolid		
Amikacin	15–20 mg/kg KG i.v.**	3 Tage
Gentamicin	4–6 mg/kg KG i.v.**	3 Tage
Tobramycin	5–7 mg/kg KG i.v.**	3 Tage

* Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen; dies gilt insbesondere für eine vorausgegangene Fluorchinolon-Therapie

** Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung

scher Besserung und/oder Erregernachweis mit Empfindlichkeitsprüfung soll im Regelfall eine Deeskalation auf eine Monotherapie mit einem Beta-Lactam oder einem Fluorchinolon erfolgen, wenn möglich unter Berücksichtigung der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung. Aminoglykoside sollten wegen erhöhter Toxizität im Regelfall nicht länger als 3 Tage verabreicht werden. Bei vorausgegangener Antibiotika-Therapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe empfohlen; dies gilt insbesondere für eine vorausgegangene Fluorchinolon-Therapie.

Therapiedauer bei schwerer CAP

Bei Patienten mit gutem Therapieansprechen ohne Komplikationen wird eine Therapiedauer von 7 Tagen bzw. mindestens 2 Tagen nach Erreichen der klinischen Stabilität empfohlen. Bei nachgewiesener Infektion durch *Pseudomonas aeruginosa* sollte die Therapiedauer 8–15 Tage betragen. Bei sCAP durch *Staphylococcus aureus* kann ebenfalls eine längere Therapiedauer erforderlich sein.

Nosokomiale Pneumonien

Die nosokomiale Pneumonie ist eine Hospitalinfektion, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt und sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch nicht in der Inkubation befand. Auch Pneumonien, die in den ersten Wochen nach Krankenhausentlassung auftreten, werden ebenfalls als nosokomiale Infektionen gewertet, da häufig noch eine Kolonisation mit Hospitalerregern nachweisbar ist. Allerdings existiert hierfür bislang kein allgemein akzeptierter zeitlicher Rahmen.

In den USA und Europa ist die Pneumonie die zweithäufigste nosokomiale Infektion; in der Intensivmedizin nimmt sie die Spitzenposition ein. Die Wahrscheinlichkeit der

Entwicklung einer Pneumonie steigt mit der Liegedauer auf der Intensivstation und während der ersten 7–10 Beatmungstage, danach nimmt sie wieder ab [16], [17]. Insbesondere Infektionen mit multiresistenten Bakterien zeigen eine ungünstige Prognose. Eine frühzeitige und effektive Therapie der nosokomialen Pneumonie kann entscheidend zur Senkung der Morbidität und Letalität beitragen [18], [19], [20].

Das Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien ist sehr breit, wobei bakterielle Erreger klar im Vordergrund stehen und oftmals eine polymikrobielle bakterielle Infektion vorliegt. Pilze und Viren (mit Ausnahme einer nosokomialen Influenzainfektion während der Saison) finden sich bei immunkompetenten Patienten nur selten als Erreger einer nosokomialen Pneumonie. Bei der nosokomialen Pneumonie kommt es zu einer Verschiebung des Erregerspektrums hin zu aeroben und fakultativ anaeroben gramnegativen Stäbchenbakterien wie *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Die wichtigsten grampositiven Erreger nosokomialer Pneumonien sind *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*.

Zur Wahl der kalkulierten Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie berücksichtigt die 2017 aktualisierte S3-Leitlinie „Nosokomiale Pneumonie“ das zu erwartende Erregerspektrum und individuelle Risikofaktoren für multiresistente Erreger, die im Einzelnen nicht gewichtet werden. Die empfohlenen Therapiealgorithmen berücksichtigen dabei sowohl die Erkrankungsschwere (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) als auch das MRE-Risiko. Bei Patienten ohne MRE-Risiko wird unabhängig von der Erkrankungsschwere generell eine Monotherapie empfohlen. Bei Patienten mit MRE-Risiko ohne Sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung soll eine initiale Monotherapie mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Beta-Lactam bevor-

Tabelle 9: Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) bei nosokomialer Pneumonie (nach [3])

- Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen
 - Hospitalisierung ≥ 5 Tage (late-onset)
 - Kolonisation durch MRGN oder MRSA*
 - vorherige Medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien
 - Septischer Schock, Sepsis-assoziierte akute Organdysfunktion
- Zusätzliche Risikofaktoren für P. aeruginosa:*
- strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
 - bekannte chronische *P. aeruginosa*-Infektion

* Die Mehrzahl der Patienten mit einer MRSA-Kolonisation werden keine HAP durch diese Erreger aufweisen; Deeskalation nach Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik aus respiratorischen Material und/oder Blutkultur

zugt werden. Nicht zur kalkulierten Monotherapie eignet sich Ceftazidim, da diese Substanz keine ausreichende Wirksamkeit im grampositiven Bereich (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) aufweist. Eine kalkulierte Kombinationstherapie soll Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen multiresistenter Erreger und Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion bzw. invasiver Beatmung vorbehalten bleiben. Daneben gibt es einen im Jahr 2003 eingeführten und in den bisherigen PEG-Empfehlungen verwendeten einfach zu ermittelnden Score zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern. Im Prinzip werden hier die gleichen Risikofaktoren verwendet wie in der S3-Leitlinie, aber die Risikofaktoren werden nach einem Punkteschema gewichtet. Entsprechend werden drei Therapiealgorithmen vorgegeben – Monotherapie bei Patienten ohne Risikofaktoren für MRE (konkordant zur S3-Leitlinie), Monotherapie bei Patienten mit niedrigem Risiko für MRE und Kombinationstherapie bei Patienten mit hohem Risiko für MRE. Der Score ermöglicht es, das Ausmaß des Risikos besser zu diskriminieren, so dass weniger Patienten in die Therapiegruppe „Kombinationstherapie“ eingeordnet werden. Die wissenschaftliche Grundlage für diese Empfehlungen ist unterschiedlich evidenzbasiert und spiegelt häufig die Meinung von Experten wider. Bislang liegt eine retrospektive Evaluation des Scores vor [21]; eine prospektive Evaluation ist noch nicht erfolgt. Aufgrund dieser „Evidenzschwäche“ hat der Score keinen Eingang in die S3-Leitlinie gefunden. Im Rahmen der vorliegenden S2k-Leitlinie, die auf der Basis einer Abstimmung mit Konsensfindung erstellt wurde, sollte dieser Score trotzdem angewendet werden.

Zunächst zur S3-Leitlinie: Die Wahl der initialen antimikrobiellen Therapie soll gemäß der S3-Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie kalkuliert anhand des zu erwartenden Erregerspektrums erfolgen. Zu berücksichtigen sind hier individuelle Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (siehe Tabelle 9) und die lokale Resistenzlage [3]. Eine Monotherapie ist unabhängig vom Schweregrad dann indiziert, wenn kein erhöhtes Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger vorliegt. Auch bei Vorliegen von MRE-Risikofaktoren stellt bei weniger schwerer Erkrankung ohne Sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung eine initiale Monotherapie

mit einer *Pseudomonas*-wirksamen Substanz in Abhängigkeit von patientenseitigen Faktoren und lokalem Resistenzspektrum eine adäquate Therapieoption dar. Eine initiale Kombinationstherapie soll in der Regel nur dann erfolgen, wenn Risikofaktoren für das Vorliegen einer Infektion mit multiresistenten Erregern kombiniert mit einer lebensbedrohlichen Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) vorliegen, um bei diesen vital gefährdeten Patienten das Risiko einer inadäquaten Initialtherapie zu minimieren. Nach 2–3 Therapietagen muss die initiale Kombinationstherapie überprüft werden [20], [22], [23]. Bei Nachweis eines sensiblen Erregers oder klinischer Stabilisierung sollte auf eine Monotherapie, idealerweise mit dem in der Initialbehandlung enthaltenen Beta-Lactam oder alternativ Fluorchinolone, erfolgen. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde. Entscheidend für den Therapieerfolg ist der rasche Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie in ausreichend hoher Dosierung [24], [25]. Die Behandlungsdauer sollte 7–10 Tage nicht überschreiten [3], [26]. Bakteriämisch verlaufende *Staphylococcus aureus*-Pneumonien sollten in der Regel länger, mindestens 14 Tage, behandelt werden.

Initiale kalkulierte Therapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie ohne erhöhtes Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger

Das Erregerspektrum dieser Patientengruppe entspricht weitestgehend der endogenen Flora der oberen Luftwege, die der Patient aus seinem Lebensumfeld mitgebracht hat. Hierzu zählen *Streptococcus pneumoniae*, Methicillinsensible *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* sowie andere gramnegative Erreger. Multiresistente Bakterien spielen eine untergeordnete Rolle, solange keine entsprechenden Risikofaktoren vorhanden sind. Zur Therapie dieser Patienten werden Cephalosporine der Gruppe 3a, Aminopenicillin/Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen oder Pneumokokken-wirksame Fluorchinolone empfohlen (siehe Tabelle 10). Es sollte jedoch angemerkt werden, dass es beim Einsatz von Cephalos-

porinen der Gruppe 3 vermehrt zu einer Selektion von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE), ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae und Beta-Lactam-Antibiotika-resistenten *Acinetobacter* spp. kommen kann [27]. Auch Fluorchinolone sollten wegen der häufigen Resistenzselektion zurückhaltend eingesetzt werden [28]. Die Initialtherapie sollte immer parenteral erfolgen und nach klinischer Besserung kann auf eine orale Therapie umgestellt werden. Bei den Fluorchinolonen kann auch initial bei intakten gastrointestinalen Resorptionsverhältnissen mit einer oralen Therapie begonnen werden, wenn die Kooperation des Patienten sichergestellt ist.

Tabelle 10: Kalkulierte Initialtherapie bei nosokomialer Pneumonie ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (adaptiert nach [3])

Substanz	Dosierung (pro Tag)
Aminopenicillin/BLI	
Ampicillin/Sulbactam	3–4x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g
oder	
Cephalosporin Gruppe 3a	
Ceftriaxon	1x 2 g
Cefotaxim	3x 2 g
oder	
Fluorchinolon	
Moxifloxacin	1x 400 mg
Levofloxacin	2x 500 mg

BLI: Beta-Lactamase-Inhibitor

Initiale kalkulierte Therapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie mit erhöhtem Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger

In dieser Patientengruppe muss neben den bisher genannten häufigen Erregern auch mit *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. sowie Pseudomonaden, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* und Anaerobiern gerechnet werden. Zur Behandlung sollten daher Antibiotika eingesetzt werden, die diese Erreger in ihrem Spektrum einschließen. Zur Wahl stehen somit Acylaminopenicilline/Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) oder *Pseudomonas*-wirksame Carbapeneme bzw. Cephalosporine. Bei Patienten mit lebensbedrohlicher Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) soll zur Erweiterung des Spektrums initial mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Fluorchinolon oder einem Aminoglykosid kombiniert werden (siehe Tabelle 11). Wegen der unzureichenden Wirksamkeit bei grampositiven Kokken soll Ceftazidim nur in Kombination eingesetzt werden.

Tabelle 11: Empfehlung für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Risikofaktoren für multiresistente Erreger (adaptiert nach [3])

Substanz	Dosierung (pro Tag)
<i>Pseudomonas</i> -wirksames Beta-Lactam	
Piperacillin/Tazobactam	3–4x 4,5 g
oder	
Cefepim	3x 2 g
Ceftazidim*	3x 2 g
oder	
Imipenem/Cilastatin	3–4x 1 g
Meropenem	3x 1–2 g
±**	
Fluorchinolon	
Ciprofloxacin	3x 400 mg
Levofloxacin	2x 500 mg
oder	
Aminoglykosid	
Gentamicin	1x 3–7 mg/kg (Talspiegel <1 µg/ml)
Tobramycin	1x 3–7 mg/kg (Talspiegel <1 µg/ml)
Amikacin	1x 15–20 mg/kg (Talspiegel <4 µg/ml)
bei MRSA-Verdacht plus Glykopeptid oder Oxazolidinon	
Vancomycin	2x 15 mg/kg (Talspiegel 15–20 µg/ml)
Linezolid	2x 600 mg

* Nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz.

** Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung)

Seit Ende 2014 ist Ceftobiprolmedocaril in Deutschland zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie (mit Ausnahme einer beatmungspflichtigen Pneumonie) bei Erwachsenen zugelassen. Als Breitspektrum-Antibiotikum gehört es in die Gruppe 5 der Cephalosporine, das sich durch eine bakterizide Wirkung gegen grampositive und gramnegative Erreger auszeichnet. Seine In-vitro-Wirksamkeit gegenüber MRSA und *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae prädestiniert die Substanz für die Indikation „nosokomiale Pneumonie“. Aufgrund der klinischen Daten mit Nachweis einer Unterlegenheit bei Ventilator-assoziiierter Pneumonie, die möglicherweise auf eine Unterdosierung der Substanz bei dieser Indikation im Rahmen der Phase-III-Studie hindeutet, ist Ceftobiprol bei nosokomialer Pneumonie (außer VAP) indiziert, wenn Risikofaktoren für MRSA und *Pseudomonas aeruginosa* (Dialyse, Antibiotika-Vorbehandlung, bekannte MRSA-Besiedlung bzw. individueller *Pseudomonas-aeruginosa*-Nachweis) vorliegen. Die Wirksamkeit von Ceftobiprol gegen *Pseudomonas aeruginosa* ist vergleichbar mit der von Ceftazidim. Die nicht ausreichende antibak-

terielle Wirksamkeit gegenüber Non-Fermentern (*Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*) sowie gegenüber ESBL-produzierenden Enterobacteriaceae spricht allerdings gegen einen breiten therapeutischen empirischen Einsatz auf der Intensivstation.

Mit Ceftolozan steht ein weiteres *Pseudomonas*-wirksames Beta-Lactam zur Verfügung, das in fixer Kombination mit Tazobactam ein gegenüber Ceftazidim oder Cefepim erweitertes Wirkungsspektrum gegenüber ESBL-bildenden Enterobacteriaceae aufweist. Damit ist die Substanz vor allem zur Therapie von nosokomialen Pneumonien bei Vorliegen von Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa* und multiresistente Enterobacteriaceae interessant. Allerdings verfügt auch Ceftolozan/Tazobactam nur über eine unzureichende Aktivität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* und besitzt keine Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*. Ceftolozan/Tazobactam wird derzeit in der Indikation Pneumonie zwar in Studien untersucht, ist aber noch nicht für diese Indikation zugelassen.

Im Folgenden wird der im Jahr 2003 von der PEG und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) konfigurierte Score vorgestellt, der eine Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren vornimmt und somit als Alternative zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie verwendet werden kann, um das Risiko für eine Infektion durch multiresistente Erreger besser abzuschätzen.

Der Score empfiehlt eine kalkulierte initiale antimikrobielle Therapie anhand der Zuordnung zu definierten Risikogruppen mit charakteristischem Erregerspektrum. Jede der insgesamt drei Gruppen besitzt ein eigenes Risikoprofil, das sich als Summe einzelner Risikofaktoren in einem Punktwert ausdrücken lässt. Dabei unterliegen einzelne Faktoren einer unterschiedlichen Gewichtung mit 1–4 Punkten (Tabelle 12). Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erregerspektrum.

Im Rahmen des Punkteschemas wird neben den auch in der S3-Leitlinie empfohlenen Kombinationspartnern Fluorchinolon oder Aminoglykosid auch Fosfomycin empfohlen. Dies hat den Grund, dass die Fluorchinolone, je nach lokaler Resistenzlage, als Kombinationspartner teilweise nicht mehr sicher sind. Fosfomycin zeigt eine hohe Penetrationsfähigkeit in das Lungengewebe und die Resistenzsituation bei MRSA ist weiterhin als sehr günstig zu betrachten. Allerdings fehlen Daten aus prospektiven, randomisierten klinischen Studien, so dass Fosfomycin wegen der fehlenden Evidenz keinen Eingang in die S3-Leitlinie finden konnte. Hier sollte es aber wegen der genannten Vorteile als ein Kombinationspartner berücksichtigt werden.

Tabelle 12: Punktbewertung von Risikofaktoren bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie

Risikofaktoren	Punktwert
Alter >65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antiinfektive Vorbehandlung	2
Beginn der Pneumonie ab dem 5. Krankenhaustag	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht invasiv)	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, akutes Leber- oder Nierenversagen, disseminierte intravasale Gerinnung)	4
Gruppe I: bis 2 Punkte	
Substanz	Dosierung/Tag parenteral
Ampicillin/Sulbactam	3x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3x 2,2 g
Cefuroxim	3x 1,5 g
Cefotaxim	3x 2 g
Ceftriaxon	1x 2 g
Levofloxacin	2x 0,5 g
Moxifloxacin	1x 0,4 g
Ertapenem	1x 1 g
Gruppe II: 3 bis 5 Punkte	
Substanz	Dosierung/Tag parenteral
Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g
Cefepim	3x 2 g
Imipenem	3x 1 g
Meropenem	3x 1 g
Gruppe III: 6 Punkte und mehr	
Substanz	Dosierung/Tag parenteral
Piperacillin/Tazobactam	3x 4,5 g
oder	
Ceftazidim	3x 2 g
oder	
Cefepim	3x 2 g
oder	
Imipenem	3x 1 g
oder	
Meropenem	3x 1 g
jeweils	
+ Ciprofloxacin	3x 0,4 g
oder	
+ Levofloxacin	2x 0,5 g
oder	
+ Fosfomycin	3x 5–8 g
oder	
+ Aminoglykosid	*

* Zur Dosierung der Aminoglykoside siehe Tabelle 11

MRSA-Pneumonien

Aus klinischer Sicht liegen für Linezolid und die Glykopeptide die meisten Daten zur Behandlung der MRSA-Pneumonie vor. Linezolid war in einer Post-hoc-Analyse zweier prospektiver Studien [29] statistisch signifikant vorteilhafter als Vancomycin, jedoch in einer anderen klinischen Prüfung [30] im primären Endpunkt dem Vancomycin nicht überlegen. In der ZEPHYR-Studie, die prospektiv-

randomisiert Linezolid mit Vancomycin verglichen hat, zeigte sich zwar ein besseres klinisches Ansprechen unter Linezolid, jedoch kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Letalität [31].

Der entscheidende Nachteil von Vancomycin ist die schlechte Penetration in die Lunge (11% des Plasma-Spiegels), der durch Kombination mit einer gut gewebe-gängigen MRSA-wirksamen Substanz (Fosfomycin, Rifampicin) partiell kompensiert werden könnte. In einer randomisierten klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination von Vancomycin und Rifampicin im Vergleich zur Vancomycin-Monotherapie bei MRSA-Pneumonie die klinische Heilungsrate signifikant verbessert [32]. Weitere MRSA-wirksame Substanzen sind Teicoplanin, Tedizolid, Ceftarolin und Ceftobiprol sowie als Kombinationspartner Fosfomycin und Rifampicin. Daptomycin ist prinzipiell nicht für die Therapie pulmonaler Infektionen geeignet, da es durch Surfactant inaktiviert wird. Die gezielte Therapie soll nach Antibiotogramm gestaltet werden. Bei fehlendem Nachweis von MRSA soll die MRSA-wirksame Therapie wieder abgesetzt werden.

Da Linezolid wie Vancomycin ausschließlich grampositive Erreger erfasst, sollte eine Monotherapie mit der Substanz nur dann erfolgen, wenn eine gleichzeitige Infektion mit gramnegativen Erregern ausgeschlossen wurde.

Anpassung der Initialtherapie – gezielte Therapie bei Nachweis bestimmter Erreger/MRE

Bei Nachweis eines MRE sollte im Verlauf die kalkulierte Initialtherapie entsprechend der Resistenztestung angepasst werden. In der Regel ist bei gezielter Therapie eine Monotherapie möglich. Im Folgenden werden Therapieoptionen bei definierten MRE aufgezeigt:

- **MRSA-Stämme:** Zur Monotherapie geeignete Antiinfektiva sind Vancomycin, Teicoplanin, Ceftobiprol und Linezolid. Bei schwerer Erkrankung stellt die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin eine weitere Option dar.
- **MDR *Pseudomonas aeruginosa*:** Ceftazidim, Cefepim, Ceftolozan (nur in fixer Kombination mit Tazobactam; derzeit für die Therapie der Pneumonie noch nicht zugelassen), Piperacillin, Imipenem und Meropenem sowie Ciprofloxacin und Levofloxacin sind wirksame Therapieoptionen. Die Kombination eines *Pseudomonas*-wirksamen Beta-Lactam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolone ist im Einzelfall zu erwägen (schwere Infektion). Eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie ist aber nicht sicher belegt. In verschiedenen randomisierten Studien zeigten sich sowohl für Fluorchinolone als auch für Beta-Lactame trotz gesicherter In-vitro-Wirksamkeit für *Pseudomonas aeruginosa* niedrigere Eradikationsraten als für Enterobakterien und *Staphylococcus aureus* [33], [34], [35]. Verschiedene pharmakokinetische Arbeiten haben belegt, dass die Standarddosen der meisten Antibiotika bei

einem hohen Anteil von Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock in Serumkonzentrationen resultieren, die unterhalb der erforderlichen PK/PD Indizes für das jeweilige Antibiotikum liegen [36], [37]. Dies gilt insbesondere für Fluorchinolone, da hier auch bei Patienten auf der Normalstation der für *Pseudomonas aeruginosa* erforderliche PK/PD Parameter ($AUC/MIC \geq 125$) nicht sicher erreicht wird [38], [39], [40], [41]. Insofern sollte bei einer gezielten Monotherapie einer *Pseudomonas-aeruginosa*-Pneumonie mit Levofloxacin oder Ciprofloxacin eine möglichst hohe Dosis gewählt werden (z.B. 2x 500 mg Levofloxacin bzw. 2x 750 mg Ciprofloxacin p.o. oder 3x 400 mg Ciprofloxacin i.v.) und der Patient bezüglich Therapieversagen engmaschig überwacht werden. Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen ist eine Therapie mit Colistin indiziert; eine Kombinationstherapie ist hierbei anzustreben, möglichst nach Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen.

- **ESBL-Stämme:** Carbapeneme sind wirksam. Bei zusätzlicher Resistenz gegen Carbapeneme kommt Colistin zum Einsatz, möglichst in Kombinationstherapie nach Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen. Eine weitere Option wäre Ceftazidim/Avibactam.
- *Stenotrophomonas maltophilia*: Bei In-vitro-Empfindlichkeit ist Cotrimoxazol indiziert. Bei Resistenz gegenüber Cotrimoxazol soll eine Sensibilitätsprüfung auf Ceftazidim, Moxifloxacin, Levofloxacin und Tigecyclin (für die Behandlung der Pneumonie nicht zugelassen) erfolgen und auf eine dieser Substanzen zurückgegriffen werden. Zuvor ist die klinische Relevanz des Isolates zu prüfen.
- *Acinetobacter* spp.: Imipenem oder Meropenem sind am häufigsten wirksam. Bei Infektionen durch Carbapenemase-bildende Stämme ist Colistin indiziert, möglichst in Kombination mit einer weiteren in vitro wirksamen Substanz. Tigecyclin stellt eine zusätzliche Option für die Salvage-Therapie dar, ist aber für die Behandlung der Pneumonie nicht zugelassen.

Aspirationspneumonie und Lungenabszess

Aspirationspneumonien werden unterteilt in schleichend rezidivierende Aspirationen und akute Aspirationen von Mageninhalt.

- Der Erregernachweis ist schwierig.
- Eine polymikrobielle Ätiologie (aerobe und anaerobe Erreger) liegt häufig vor.
- Bei außerhalb des Krankenhauses erfolgten Aspirationen ist eher mit grampositiven Erregern zu rechnen.
- Bei multimorbiden Patienten mit vielfachen Krankenhausaufenthalten und antimikrobiellen Therapien in der Vorgeschichte sind meist gramnegative Erreger oder polymikrobielle Infektionen, zum Teil mit Anaerobiern ursächlich.

Die Pathogenese der primären Lungenabszesse beruht auf der Aspiration und entsprechender Virulenz der Erreger bzw. verminderter Immunkompetenz des Patienten. Risikofaktoren für die Aspiration sind u.a.

- ZNS-Vorerkrankungen,
- Intoxikationen,
- Schluckstörungen und/oder
- ösophageale Pathologien.

Sekundäre Lungenabszesse finden sich bei

- bronchialer Obstruktion durch Neoplasien,
- bronchialer Obstruktion durch Fremdkörper mit poststenotischer Pneumonie,
- Einschmelzung,
- Superinfektion von Infarktpneumonien und
- selten auch bei Bakteriämien.

Bakterielle Mischinfektionen überwiegen und in 20–90% der Fälle werden obligate Anaerobier nachgewiesen. In einer deutschen Studie wurde *Staphylococcus aureus* als häufigster Erreger bei Aspirationspneumonie und Lungenabszess nachgewiesen [42].

Eine vorausgegangene Aspiration ist ein Risikofaktor für Infektionen durch Enterobacteriaceae. Da eine zusätzliche ätiologische Rolle von anaeroben Bakterien bei der Aspirationspneumonie nicht ausgeschlossen ist und die überwiegende Anzahl der Anaerobier Beta-Lactamasen produziert, sollte ein Penicillin-Derivat mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor kombiniert werden (Ampicillin/Sulbactam, Amoxicillin/Clavulansäure). Alternativ kann eine Kombination aus einem Cephalosporin Gruppe 3a (Cefotaxim, Ceftriaxon) mit Clindamycin, oder eine Monotherapie mit Moxifloxacin oder Ertapenem eingesetzt werden. Während bei einer komplikationslosen Aspirationspneumonie eine Behandlungsdauer von 7–10 Tagen in der Regel ausreichend ist, ist bei Fällen mit Abzessbildung oftmals einer länger dauernde antimikrobielle Therapie erforderlich.

Pleurale Infektionen

Zur kalkulierten Therapie pleuraler Infektionen liegen nur wenige gesicherte Daten vor. Die Evidenz basiert vorwiegend auf retrospektiven Untersuchungen sowie Expertenmeinungen.

Die Therapie des parapneumonischen Ergusses verfolgt die zentralen Ziele der Kontrolle der Infektion, der Drainage des infizierten Ergusses, der (Re-)Expansion der Lunge und der Vermeidung der Ausbildung von Pleuraschwarten.

Die therapeutische Basis ist die suffiziente, Erregergerechte antimikrobielle Therapie mit dem Ziel, die zugrundeliegende Infektion zu kontrollieren. Zur Frage der Antibiotika-Therapie und Therapiedauer existieren keine kontrollierten klinischen Studien. Die kalkulierte antimikrobielle Therapie sollte grampositive Kokken, gramnegative Erreger (ggf. inkl. *Pseudomonas aeruginosa*) und Anaerobier einschließen. Um ausreichend hohe Serum-

und Pleurakonzentrationen sicher zu erreichen, wird initial eine parenterale Applikation bevorzugt. Grundsätzlich sollte sie mindestens bis zur vollständigen Drainage des infizierten Ergusses fortgeführt werden. Längere Therapiedauern von mehreren Wochen sind häufig notwendig. Ein wichtiges Grundprinzip der Therapie des komplizierten parapneumonischen Ergusses bzw. Pleuraempyems ist die effektive und vollständige Drainage der infizierten Flüssigkeit. Hier sei auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [2].

Anmerkungen

Dies ist das fünfte Kapitel der von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) herausgegebenen S2k Leitlinie „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018“ in der 2. aktualisierten Fassung.

Nach Veröffentlichung der 1. Version der Leitlinie wurde von der Arbeitsgruppe folgender Dosierungsvorschlag aktualisiert (Tabelle 5: Orale Sequenztherapie bei Patienten mit erreichter klinischer Stabilität und ohne Erregernachweis bei CAP): 1–2x 500 mg Levofloxacin p.o. pro Tag ANSTATT 2x 500 mg Levofloxacin p.o. pro Tag.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Literatur

1. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. GMS Infect Dis. 2020;7:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
2. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. Pneumologie. 2016 Mar;70(3):151–200. DOI: 10.1055/s-0042-101873
3. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie; Deutsche Röntgengesellschaft; Gesellschaft für Virologie. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF-Registernummer 020-013. AWMF; 2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-013.html>

4. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), et al. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Module 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Registernummer 020-018. AWMF; 2017. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018l_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf
5. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murriss M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soya A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3). pii: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017
6. Ewig S. The Pneumonia Triad. *Eur Respir Monogr*. 2014;63:13-24.
7. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;171(4):388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST
8. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):279-87. DOI: 10.1016/S1473-3099(10) 70032-3
9. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):330-9. DOI: 10.1093/cid/cit734
10. Kolditz M, Ewig S, Schütte H, Suttrop N, Welte T, Rohde G; CAPNETZ study group. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med*. 2015 Aug;278(2):193-202. DOI: 10.1111/joim.12349
11. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, Suttrop N, Welte T, Rohde G; CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015; 70(6):551-8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744
12. Schack M, Sachse S, Rödel J, Frangoulidis D, Pletz MW, Rohde GU, Straube E, Boden K. *Coxiella burnetii* (Q fever) as a cause of community-acquired pneumonia during the warm season in Germany. *Epidemiol Infect*. 2014 Sep;142(9):1905-10. DOI: 10.1017/S0950268813002914
13. Jain S, Self WH, Wunderink RG; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization. *N Engl J Med*. 2015 Dec;373(24):2382. DOI: 10.1056/NEJMc1511751
14. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, Hymas WC, Stockmann C, Bramley AM, Schneider E, Erdman D, Finelli L, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016 Feb;213(4):584-91. DOI: 10.1093/infdis/jiv323
15. Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, Ray P, Duval X, Claessens YE, Lepout C; ESCAPED Study Group. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun;21(6):608.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.014
16. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxé A, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, Bisbe-Company J, García-Bragado F. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2001 Oct 1;111(5):367-74. DOI: 10.1016/S0002-9343(01) 00868-3
17. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*. 2001 Aug;120(2):555-61. DOI: 10.1378/chest.120.2.555
18. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998 Sep;129(6):433-40. DOI: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002
19. Lorenz J, Bodmann KF, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F; German Society for Anesthesiology and Intensive Care (DGAI). Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie - Ein Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) [Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment]. *Pneumologie*. 2003 Sep;57(9):532-45. DOI: 10.1055/s-2003-42217
20. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):9-29. DOI: 10.1007/s00134-008-1336-9
21. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res*. 2011 Jul;16(7):315-23.
22. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2183-90. DOI: 10.1097/01.CCM.0000145997.10438.28
23. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Feb;15(1):30-5. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220e78
24. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Aug;22(4):345-51. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328322d8910
25. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
26. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov;290(19):2588-98. DOI: 10.1001/jama.290.19.2588
27. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest*. 2001 Feb;119(2 Suppl):426S-30S. DOI: 10.1378/chest.119.2_suppl.426S
28. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, Fellhauer M, Geiss HK, Janata O, Krause R, Lemmen S, Meyer E, Mittermayer H, Porsche U, Presterl E, Reuter S, Sinha B, Strauß R, Wechsler-Fördös A, Wenisch C, Kern WV. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. 2016; 44(3):395-439. DOI: 10.1007/s15010-016-0885-z

29. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1789-97. DOI: 10.1016/S0012-3692(15) 33412-7
30. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, May AK, Bhattacharyya H, Leeper KV Jr, Solomkin JS. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1200-7. DOI: 10.1378/chest.08-0011
31. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar;54(5):621-9. DOI: 10.1093/cid/cir895
32. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, Chung JW, Ho Choi S, Kim NJ, Kim MN, Choi IS, Han SY, Kim WD, Yun SC, Lim CM. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):175-80.
33. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, Wu SC, Fowler C, Morgan N, Kahn JB. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003 Feb;25(2):485-506. DOI: 10.1016/S0149-2918(03) 80091-7
34. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Mar;38(3):547-57. DOI: 10.1128/AAC.38.3.547
35. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):737-44. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E31816203D6
36. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. Reply to Rhodes et al. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep;59(6):907-8. DOI: 10.1093/cid/ciu403
37. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Greer MW, Stass H, Welte T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med*. 2010; 36(6):979-83. DOI: 10.1007/s00134-010-1864-y
38. Burgess DS, Hall RG 2nd. Simulated comparison of the pharmacodynamics of ciprofloxacin and levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacokinetic data from healthy volunteers and 2002 minimum inhibitory concentration data. *Clin Ther*. 2007 Jul;29(7):1421-7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.024
39. Haeseker M, Stolk L, Nieman F, Hoebe C, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;75(1):180-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x
40. Khachman D, Conil JM, Georges B, Saivin S, Houin G, Toutain PL, Laffont CM. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug;66(8):1798-809. DOI: 10.1093/jac/dkr220
41. Cazaubon Y, Bourguignon L, Goutelle S, Martin O, Maire P, Ducher M. Are ciprofloxacin dosage regimens adequate for antimicrobial efficacy and prevention of resistance? *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in elderly patients as a simulation case study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Dec;29(6):615-24. DOI: 10.1111/fcp.12156
42. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H; German Lung Abscess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*. 2008 Feb;36(1):23-30. DOI: 10.1007/s15010-007-7043-6
43. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Sep;18(3):199-209. DOI: 10.1016/S0924-8579(01) 00387-9
44. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, Manthous CA, Maurer JR, McNicholas WT, Oxman AD, Rubenfeld G, Turino GM, Guyatt G; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):605-14. DOI: 10.1164/rccm.200602-197ST

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sebastian R. Ott
Pneumologie/Thoraxchirurgie, Claraspital Basel,
Kleinriedenstraße 30, 4058 Basel, Schweiz
Sebastian.Ott@claraspital.ch

Bitte zitieren als

Ott SR, Bodmann KF, Grabein B, Höffken G, Kolditz M, Lode H, Pletz MW, Thalhammer F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Respiratorische Infektionen. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc15. DOI: 10.3205/id000059, URN: urn:nbn:de:0183-id0000594

Artikel online frei zugänglich unter

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000059.shtml>

Veröffentlicht: 26.03.2020

Copyright

©2020 Ott et al. Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel und steht unter den Lizenzbedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 License (Namensnennung). Lizenz-Angaben siehe <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Respiratory infections

Abstract

This is the fifth chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

It provides recommendations for the empirical and targeted antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections, with a special emphasis on the treatment of acute exacerbation of COPD, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia.

Sebastian R. Ott¹

**Klaus-Friedrich
Bodmann²**

Béatrice Grabein³

Gert Höffken⁴

Martin Kolditz⁵

Hartmut Lode⁶

Mathias W. Pletz⁷

Florian Thalhammer⁸

1 Pneumologie/Thoraxchirurgie,
Claraspital Basel, Switzerland

2 Klinik für Internistische
Intensiv- und Notfallmedizin
und Klinische Infektiologie,
Klinikum Barnim GmbH,
Werner Forßmann
Krankenhaus, Eberswalde,
Germany

3 Stabsstelle Klinische
Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene,
Klinikum der Universität
München, Munich, Germany

4 Dresden, Germany

5 Pneumologie,
Universitätsklinikum Carl
Gustav Carus, Dresden,
Germany

6 Research Center
Charlottenburg, Berlin,
Germany

7 Institut für Infektionsmedizin
und Krankenhaushygiene,
Universitätsklinikum Jena,
Germany

8 Klinische Abteilung für
Infektiologie und
Tropenmedizin, Medizinische
Universität Wien, Vienna,
Austria

Introduction

Respiratory infections are the most common infectious diseases in adults, both amongst in-patients and out-patients. Successful treatment of bacterial diseases is ensured by a rapid initiation of an appropriate antimicrobial treatment. In general, initial treatment is started empirically, since the causative pathogen is usually not yet known.

Viruses are the dominating pathogens of upper respiratory tract infections, whereas bacteria are predominant in lower respiratory tract infection. The most common bacterial pathogens in community-acquired respiratory infections are pneumococci. In addition, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, Legionella and Enterobacteriaceae play a role. *Staphylococcus aureus* and *Chlamydomphila pneumoniae* also occur rarely. For Germany, the CAPNETZ study has provided epidemiological data. Difficult to treat multidrug-resistant pathogens, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas* spp. only play a minor role in community-acquired lower respiratory tract infections in Germany. An exception here are acute exacerbations in patients with severe COPD, with bronchiectasis or with known chronic infection with *Pseudomonas*.

The pathogen spectrum of nosocomial pneumonias is much broader and, in addition to the pathogens that also occur in community-acquired infections, more frequently includes multidrug-resistant pathogens such as MRSA, extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and *Stenotrophomonas maltophilia*.

The resistance of pneumococci to penicillin remains favorable in Germany with a maximum of 2% resistant strains. The macrolides show a declining trend (see chapter 2 [1]). An up to date overview of the resistance status of the most common bacterial pathogens of lower respiratory tract infections can be found in the Resistance Study of the Paul-Ehrlich Society (<https://www.p-e-g.org/resistenzdaten.html>) and the Antibiotic Resistance Surveillance system (ARS) of the Robert Koch Institute (<https://ars.rki.de>).

The specific resistance situation of nosocomial pneumonia pathogens in Germany has not been investigated in any large-scaled epidemiological study. It is subject to variations between individual clinics and even between individual wards, so that knowledge of local epidemiology and susceptibility is of particular importance for the local implementation of treatment recommendations or guidelines.

The PEG resistance study indicates that the proportion of ESBL-producing Enterobacteriaceae has increased over the last 15–20 years. In the 2013 study, which included a total of 22.5% of respiratory isolates, the proportion of *Escherichia coli* was 14.9% and *Klebsiella pneumoniae* 17.4%.

Antibiotic treatment within 3 months prior to resumed treatment predisposes to infections by resistant pathogens, especially against the previously used drug group.

This correlation is well documented for beta-lactams, macrolides and fluoroquinolones.

The present guideline complements the S3 guidelines on “Community-acquired Pneumonia” from 2016 and on “Nosocomial Pneumonia” from 2017. Both guidelines were developed in collaboration with the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) e.V. In the following, therefore, references are deliberately made to these two S3 guidelines [2], [3]. However, the present guideline is not applicable to mucoviscidosis (cystic fibrosis, CF) patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection and only of limited use in bronchiectasis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. In these cases, we refer to the corresponding AWMF S3 guideline “Pulmonary Disease in Mucoviscidosis, Module 2: Diagnosis and treatment in chronic infections with *Pseudomonas aeruginosa*” [4] and the “European Respiratory Society (ERS) Guidelines for the Management of Adult Bronchiectasis” [5].

Acute exacerbation of COPD (AECOPD)

Definition of AECOPD

There are different definitions of AECOPD in the literature; a universal definition is missing. This makes it difficult to compare the available studies. For this guideline, the following definition is used for acute exacerbation of COPD (AECOPD): Acute worsening of respiratory symptoms in known chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which requires intensive treatment beyond basic daily treatment.

Etiology of AECOPD

Nearly half of all AECOPD episodes are triggered by infectious pathogens. These are predominantly respiratory viruses, such as Respiratory Syncytial Virus (RSV), rhino, corona- and adenoviruses, human metapneumovirus (hMPV) and influenza viruses.

The most common bacterial agents are *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and Enterobacteriaceae. In patients with severe COPD, *Pseudomonas aeruginosa* is also found.

Clinical symptoms of AECOPD

Cardinal symptoms of AECOPD are

- increasing shortness of breath,
- increased cough,
- increase of sputum volume and/or viscosity,
- chest tightness.

Table 1: Therapy recommendations for patients with AECOPD in the case of an indication for antibiotic treatment

Drugs	Dosage i.v. (per day)	Duration of treatment
In moderate and severe AECOPD (hospitalized patients on normal and intensive care wards) with Stockley type II exacerbation (with purulent sputum) without evidence of <i>P. aeruginosa</i> , without bronchiectasis, without mechanical ventilation		
Drugs of choice		
Amoxicillin + clavulanic acid	3x 2.2 g	5–7 days
Ampicillin + sulbactam	3x 3 g	5–7 days
Ceftriaxone	1x 2 g	5–7 days
Cefotaxime	3x 2 g	5–7 days
Alternatives*		
Levofloxacin	1–2x 500 mg	5 days
Moxifloxacin	1x 400 mg	5 days
In AECOPD with Stockley type II and individual evidence of <i>P. aeruginosa</i> or with bronchiectasis as well as in ventilated patients*		
Piperacillin/tazobactam	3–4x 4.5 g	8 days
Cefepime	3x 2 g	8 days
Ceftazidime**	3x 2 g	8 days
Imipenem	3x 1 g	8 days
Meropenem	3x 1 g	8 days
or		
Levofloxacin	2x 500 mg	8 days
Ciprofloxacin**	3x 400 mg	8 days

* The main criterion for deciding between the alternatives mentioned is a previous antibiotic treatment within the last 3 months in patients with recurrent exacerbations: It is recommended to avoid the last used drug class.

** Ciprofloxacin and ceftazidime only in combination with an agent with anti-pneumococcal activity, for example an aminopenicillin or a cephalosporin of groups 2 or 3a.

Unspecific symptoms are

- fatigue,
- sleep disorders,
- depression or
- impaired consciousness, coma (CO₂ narcosis).

Indications for antimicrobial treatment in moderate and severe AECOPD

Since most of the infection-induced AECOPD are caused by viruses, there is no indication or option for initiating antimicrobial treatment in these cases, except for influenza. In clinical practice, it is often difficult to distinguish between viral and bacterial exacerbations; mixed infections may also occur. Even if the clinical manifestations of AECOPD are non-specific, in such cases the presence of increased sputum purulence may be used in addition to the severity of AECOPD when deciding to initiate antimicrobial treatment. Furthermore, measurement of procalcitonin (PCT) in the serum may also be used in decisions about initiating antibiotic therapy, if available. If the PCT level in the serum is <0.1 ng/ml, antimicrobial therapy can usually be refrained from.

For out-patients, antibiotic treatment is rarely indicated and should be administered orally. In hospitalized patients, antimicrobial treatment is generally indicated only if purulent sputum is present (Stockley type II exacerbation)

or if the severity of the exacerbation requires intensive care treatment, particularly if invasive or non-invasive mechanical ventilation is needed.

Recommendations for calculated parenteral antibiotic treatment in AECOPD are given in Table 1.

Antibiotic therapy is generally recommended (recommendation grade B) in:

- Moderate AECOPD (with indication for hospitalization): antimicrobial therapy only in patients with Stockley type II exacerbation (purulent sputum). PCT measurement may be considered, if available. At serum levels of ≤0.1 ng/ml, antibiotics can be dispensed with, regardless of the presence of sputum purulence.
- Severe AECOPD (with indication for ICU treatment): antimicrobial therapy is always indicated.

Pneumonia

Pneumonia is defined as a microbial infection of the lung parenchyma. Clinically, pneumonia is present when new or increasing infiltrates are detected on chest radiography and some of the following clinical signs are present:

- body temperature >38°C (or rarely <36°C),
- Leukocytosis (> 10 G/L)

Table 2: Classification of pneumonia by place of acquisition and immune status of the patient

Pneumonia	Place of acquisition	Immune status
Community-acquired pneumonia (CAP)	outside the hospital	immunocompetent
Nosocomial pneumonia: Hospital-acquired pneumonia (HAP)	in hospital (>48 hrs after admission)	immunocompetent
Under immunosuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	outside the hospital or acquired in the hospital	severe immunosuppression

- left shift (>5%)
- productive cough,
- purulent expectoration,
- dyspnea, tachypnea,
- chills,
- rales
- chest pain,
- new onset or progressive confusion.

Pneumonias are classified according to the place of acquisition and the immune status of the patient according to the so-called “pneumonia triad” (see Table 2) [6].

Additionally, in 2005, the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) introduced the concept of “healthcare associated pneumonia” (HCAP), which includes nursing home acquired pneumonia (NHAP). This concept was primarily developed to define a group of patients at high-risk for infections caused by multi-drug resistant organisms (MDROs) and treat them accordingly [7]. However, this concept has shown to be non-predictive of MDROs and implies a significant over-treatment [8], [9]. Thus, in clinical routine, it is appropriate to define individual risk factors for the presence of MDROs infections that may require an empirical CAP treatment, which is different from the recommended standard treatment regimens (see below).

In addition to the rapid initiation of an adequate calculated antimicrobial treatment, adjuvant measures are important in the management of CAP, as they may help to reduce lethality. Beside sufficient fluid resuscitation and treatment with vasopressors, particularly in patients with hypotension and/or septic shock, these adjuvant therapies include measures to reduce fever, supplementary oxygen in hypoxia, mechanical ventilation in respiratory failure and treatment of bronchial obstruction. Administration of systemic glucocorticosteroids is currently only recommended in patients with concomitant bronchial obstruction or septic shock. All CAP patients should receive thrombosis prophylaxis.

Furthermore, the recognition of potentially unstable comorbidities, in particular cardiovascular diseases, is of great importance, because in the context of acute systemic inflammation in pneumonia, a worsening of the underlying disease may occur with a significant increase in mortality [10].

Community-acquired pneumonia (CAP)

The choice of empiric antibacterial treatment in patients with CAP depends primarily on the expected spectrum of pathogens, the severity of the disease and individual risk factors for the presence of multidrug-resistant pathogens (MDROs).

In addition to the clinical assessment of severity (clinical judgement), appropriate scores can be used to assess objectively the individual mortality risk. In clinical routine, the CRB-65 score has proven to be a reliable tool. Additionally, the functional status should be assessed to identify patients at increased risk of an unfavorable course and a clinical evaluation of potentially unstable co-morbidities and oxygenation should be performed. In addition, the modified minor criteria (of the IDSA/ATS guidelines) should be used for risk stratification (see Table 3), especially in the elderly where the predictive value of the CRB-65 score is limited through age.

CRB-65 score

Check for the following criteria:

- impaired consciousness,
- respiratory rate ≥ 30 /min,
- diastolic blood pressure ≤ 60 mm Hg/systolic blood pressure < 90 mm Hg,
- age ≥ 65 years.

The score is calculated by adding one point for each of the listed criteria, if present. It must be noted that individual patients, despite their initial assignment to a low-lethality group, may in some cases in the short-term deteriorate dramatically and require intensive medical care, which is associated with a significantly increased mortality [11]. The modified minor criteria can help to detect these patients early.

The present guideline addresses medium and severe CAP, as mild CAP can usually be treated orally.

- Moderate community-acquired pneumonia: in-patient management, usually on a normal ward (hospitalized CAP)
- Severe community-acquired pneumonia: in-patient management, usually on a monitoring ward (intensive care unit, intermediate care, etc.) (severe CAP).

Table 3: Minor criteria. A high risk for requiring intensive treatment exists when >1 of the 9 minor criteria are present.

Minor criteria
1. Severe acute respiratory failure ($\text{PaO}_2 \leq 53$ mmHg or ≤ 7 kPa in ambient air)
2. Respiratory rate ≥ 30 /min
3. Chest x-ray shows multilobar infiltration
4. New onset of clouding of consciousness
5. Systemic hypotension with need for aggressive volume therapy
6. Acute renal failure (urea-N ≥ 20 mg/dl)
7. Leukopenia (leukocytes < 4000 cells/mm ³)
8. Thrombocytopenia (platelets $< 100,000$ cells/mm ³)
9. Hypothermia (body temperature $< 36^\circ\text{C}$)

Pathogen spectrum in hospitalized CAP patients

By far the most common pathogen is *Streptococcus pneumoniae*; less frequently *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, respiratory viruses and *Staphylococcus aureus* and even less frequently Enterobacteriaceae, *Chlamydia* spp. and *Coxiella burnetii* [2], [12]. The frequency of *Legionella pneumophila* varies from region to region and reaches up to 6%. Enterobacteriaceae are detected slightly more frequently than in CAP patients who can be treated in an ambulatory care setting. In a recent publication, by using modern pathogen detection methods such as nucleic acid amplification tests (NAT) an increase has been described in the detection rate of respiratory viruses in patients with CAP, both as single pathogens or together with various other microorganisms. In this study, rhino and influenza viruses were the most commonly detected pathogens in hospitalized CAP patients, even ahead of pneumococci [13]. It should be noted, however, that despite extensive diagnostics efforts (in this study), the detection of pathogens was successful in only 38% of all patients and the majority of the patients were classified as having a low-lethality risk ("mild CAP"; 70% of all patients had a CURB-65 score of ≤ 1 and 65% of all patients were in PSI grades 1–3, respectively). In addition, the question of the clinical significance of these virus detections has not yet been conclusively proven, as even in asymptomatic patients pathogens, especially rhinoviruses can be detected by NAT in respiratory material [14], [15].

According to current data from CAPNETZ, *Pseudomonas aeruginosa* and other MDROs such as MRSA play only a minor role as pathogens of CAP in Germany. As a result, only in selected patients with individual risk factors for MDROs (see below) a respective initial treatment is required.

In each case, the individual risk of an infection caused by MDROs should be evaluated regardless of (CAP) severity. Major risk factors for the presence of resistant or multidrug-resistant pathogens include previous acquisition, usually in the context of a previous hospital stay or previous selection, for example by antibiotic pre-treatment. In addition to the presence of a respective risk factor, the duration of the exposure is of importance (for

instance length of hospitalization, duration of antibiotic treatment).

Risk factors for multidrug-resistant pathogens

- transmission of resistant pathogens (high: previous hospitalization, possible: dialysis, nursing home)
- previous antimicrobial treatment (depending on spectrum, duration and dosage)
- severe structural chronic lung diseases such as severe COPD, bronchiectasis or mucoviscidosis with prior antibiotic treatment or previous hospitalization within the past three months
- known colonization by MDROs (such as MRSA or MRGN)
- admission from long-term care facilities, chronic dialysis, tracheostoma, open skin wounds.

Treatment in hospitalized CAP patients

Antimicrobial treatment should be initiated as soon as possible, especially in severe CAP. In patients with severe sepsis or shock, delayed treatment initiation is associated with increased lethality after only 1–2 hours. Diagnostic procedures should therefore never delay the initiation of treatment. Recommendations for the calculated initial therapy for moderate and severe CAP without risk factors for MDROs are given in Table 4. In general, parenteral administration should be preferred in hospitalized patients. The administration of macrolides as part of combination treatment can be carried out orally; however, modern macrolides (clarithromycin, azithromycin) should be preferred. If prior antibiotic treatment has been received within the past 3 months, a change of the drug class is recommended.

If possible, initial parenteral treatment should always be switched early to oral treatment (sequential therapy). This is usually possible if the following conditions (clinical stability) are present (recommendation grade A):

- heart rate ≤ 100 /min,
- respiratory rate ≤ 24 /min,
- systolic blood pressure ≥ 90 mm Hg,
- body temperature $\leq 37.8^\circ\text{C}$,

Table 4: Recommendation for the calculated initial treatment in moderate and severe hospitalized CAP without risk for multi-resistant pathogens (adapted from [2]). For dosage recommendations, see Table 7

Severity of pneumonia	Treatment of choice	Alternative
Moderate pneumonia (usually start i.v. with oral sequential therapy)	Amoxicillin/clavulanic acid Ampicillin/sulbactam Cefuroxime Ceftriaxone Cefotaxime	each +/- macrolide for 3 days*
Severe pneumonia (always start i.v., oral sequential therapy possible in principle)	Piperacillin/tazobactam Ceftriaxone Cefotaxime	each + macrolide for 3 days* Moxifloxacin, levofloxacin (Monotherapy not (recommended) in septic shock)

* If there is evidence of an atypical pathogen, treatment should be extended or changed to targeted treatment.

** Initial oral treatment is equivalent to parenteral administration, initial parenteral administration is preferred.

- maintain oral intake,
- normal mental state,
- no hypoxemia ($PO_2 \geq 60$ mmHg or $SaO_2 \geq 90\%$) and
- safe oral medication.

In general, drugs with high to very high oral bioavailability and proven efficacy in pneumonia are suitable for oral sequential therapy. If possible, it should remain within the same drug classes. However, it is also possible to change the drug class if no oral formulation of the corresponding antibiotic is available. If the pathogen has not been identified at this point in time, oral sequential therapy should be carried out following Table 5. In the case of sequential therapy, the possibility of a de-escalation of the antibiotic treatment should always be checked once the pathogen has been identified.

Table 5: Oral sequential therapy in patients with CAP after achieving clinical stability and without pathogen identification (if the pathogen has been identified: targeted therapy, see Table 6)

Treatment of choice	Dosage
Amoxicillin	3x 750–1,000 mg p.o.
Amoxicillin/clavulanic acid	2–3x 1 g p.o.
Alternative, e.g. in penicillin allergy	
Clarithromycin	2x 500 mg p.o.
Azithromycin	1x 500 mg p.o.
Doxycycline	1x 200 mg p.o.
Levofloxacin	(1–)2 x 500 mg p.o.
Moxifloxacin	1x 400 mg p.o.
Clindamycin	3x 600 mg p.o.
Not as initial therapy	
Cefuroximaxetil*	2x 500 mg p.o.
Cefpodoximproxetil*	2x 200 mg p.o.
For sultamicillin, the data on pneumonia (treatment) in adulthood is not sufficient [43].	

*As for cephalosporins, cefuroxime axetil and cefpodoxime proxetil are considered to be suitable for sequential therapy but are less potent in their in vitro activity against pneumococci compared, for example, to amoxicillin [16]. A further problem with oral cephalosporins is also that they have low oral bioavailability (cefuroxime axetil 40%, cefpodoxime proxetil 50%).

Adjustment of initial therapy – targeted treatment and de-escalation

After receiving the results of the microbiological tests, the calculated initial treatment in patients with community-acquired pneumonia should be adjusted according to the results of identified pathogens and in vitro resistance testing. In general, de-escalation using antibiotics with a targeted and thus narrower spectrum of activity is possible. This can reduce selection pressure and potentially reduce microbiological collateral damage. For example, a change to penicillin G in case of proven pneumococcal CAP and corresponding susceptibility. In the case of clinical stabilization and lack of evidence of an atypical bacterial pathogen, additional macrolide treatment should be stopped after 3 days. Further options for targeted antimicrobial treatment of common CAP pathogens can be found in Table 6.

Duration of treatment

Antibiotic treatment can be stopped 48–72 hours after clinical improvement with subsidence of fever but usually at the earliest after 5 days. Treatment for more than 7 days is usually not required. If infection with *Pseudomonas aeruginosa* is proven, a longer treatment period of 8–15 days is recommended.

For dosage recommendations, see Table 7.

Management of severe community-acquired pneumonia (sCAP)

The indication for intensified monitoring (depending on the care facility, intensive or intermediate ward or intensified monitoring on a normal ward) applies in patients with

- need for mechanical ventilation or septic shock
- presence of at least 1 minor criterion (see Table 3)
- insufficient oxygenation at room air ($SaO_2 < 90\%$)
- unstable or decompensated comorbidities.

Table 6: Selected options for targeted antimicrobial treatment of patients with community-acquired pneumonia after pathogen identification and in vitro susceptibility testing (adapted from [2]). Dosages – unless otherwise stated – see Table 7

Pathogen	Drug	Alternative
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillin p.o. Penicillin G (i.v. only)	Cefuroxime, ceftriaxone or cefotaxime Moxifloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Flucloxacillin (i.v. only)	Cefazolin Clindamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Linezolid	Vancomycin (target trough level 15–20 mg/kg) Clindamycin (3x 600 mg i.v./p.o.)**
<i>Legionella</i> spp.	Moxifloxacin or levofloxacin	Azithromycin or clarithromycin
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azithromycin or clarithromycin	Doxycycline Moxifloxacin or levofloxacin
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Doxycycline	Azithromycin or clarithromycin Moxifloxacin or levofloxacin
<i>Coxiella burnetii</i>	Doxycycline	Moxifloxacin or levofloxacin
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicillin or amoxicillin	Amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin/sulbactam (i.v. only) Ceftriaxone or cefotaxime Moxifloxacin or levofloxacin
<i>Escherichia coli</i>	Ampicillin/sulbactam (i.v. only) or amoxicillin/clavulanic acid Levofloxacin* or ciprofloxacin*	Ceftriaxone or cefotaxime
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem or meropenem	Levofloxacin or ciprofloxacin
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Levofloxacin* or ciprofloxacin*	Ceftriaxone or cefotaxime
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Ertapenem Imipenem or meropenem	Levofloxacin or ciprofloxacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime Piperacillin/tazobactam	Meropenem Ciprofloxacin

* The rationale for recommending fluoroquinolones for infections with *K. pneumoniae* or *E. coli* are inoculum effects in beta-lactamase producing strains. In these strains there is often no resistance to ampicillin/sulbactam and amoxicillin/clavulanic acid in the in vitro tests. However, because of the inoculum effect, persistence of the pathogens may occur during treatment.

** Only with proven susceptibility!

In any case, thorough clinical assessment of the CAP severity is necessary to decide on intensified care, including evaluation of potentially decompensated comorbidities and oxygenation.

An individualized rapid fluid therapy with crystalloid solutions as well as immediate initiation of antimicrobial treatment (if possible within one hour) are essential for these patients. Further treatment of sepsis should be based on the guidelines for sepsis.

Pathogen spectrum of sCAP

The etiology of sCAP differs from the less severe form; the spectrum of pathogens is wider. Around 10% of infections are polymicrobial.

In a differential treatment approach in sCAP, the question of a possibility of multidrug-resistant pathogens (MDROs), including a risk of *Pseudomonas aeruginosa*, is of greater importance.

Treatment of severe community-acquired pneumonia (sCAP)

The risk of an unfavorable outcome resulting from inadequate treatment due to resistance is higher for sCAP. Considering the current resistance data is therefore of particular importance. In patients with septic shock and/or invasive mechanical ventilation, initial combination therapy including a beta-lactam is indicated.

For sCAP without risk of infection caused by MDROs, including *Pseudomonas aeruginosa*, the S3 guideline on community-acquired pneumonia recommends (recommendation grade B) combination therapy as the treatment of choice, consisting of an adequate beta-lactam antibiotic (cefotaxime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam, ertapenem) and a macrolide (Table 4) [2]. Monotherapy with a pneumococcal fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin) is a possible alternative. However, this recommendation only applies to patients without septic shock or invasive mechanical ventilation.

Table 7: Dosage recommendations for the calculated parenteral antimicrobial initial treatment

Drug	Daily dose i.v.*
<i>Penicillin/beta-lactamase-inhibitor-combination</i>	
Ampicillin/sulbactam	3–4x 3 g
Amoxicillin/clavulanic acid	3–4x 2.2 g
Piperacillin/tazobactam	3–4x 4.5 g
<i>Cephalosporins</i>	
Cefuroxime	3x 1,5–3g
Ceftriaxone	1x 2 g
Cefotaxime	3–4x 2 g
Ceftaroline	2–3x 0.6 g
Ceftobiprole	3x 0.5 g
<i>Carbapenems</i>	
Ertapenem	1x 1 g
Meropenem	3x 1(–2) g
Imipenem	3–4x 1 g
<i>Macrolides</i>	
Clarithromycin	2x 500 mg
Azithromycin	1x 500 mg
<i>Fluoroquinolones</i>	
Moxifloxacin	1x 400 mg
Levofloxacin	(1–)2x 500 mg
Ciprofloxacin	2–3x 400 mg
<i>Aminoglycosides</i>	
Gentamicin	1x 4–6 mg/kg body weight
Tobramycin	1x 5–7 mg/kg body weight
Amikacin	1x 15–20 mg/kg body weight
<i>Tetracyclines</i>	
Doxycycline	not recommended
<i>Neuraminidase inhibitors</i>	
Oseltamivir	not available

* With normal kidney function. Irrespective of renal function, the full daily dose should be given in the first 24 hours.

In patients with an indication for empiric treatment against MDROs, including *Pseudomonas aeruginosa*, combination therapy is usually recommended consisting of piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem or meropenem and a *Pseudomonas*-active fluoroquinolone (levofloxacin or ciprofloxacin) or an aminoglycoside co-administered with a macrolide (Table 8). An essential differential therapeutic criterion is antibiotic pre-treatment, which then requires a change of the drug group. Ceftazidime is also active against *Pseudomonas aeruginosa* but has inadequate activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* compared to cefepime. After clinical improvement and/or pathogen identification with susceptibility testing, a de-escalation to beta-lactam or fluoroquinolone monotherapy should generally be performed, if possible taking into account the antibiotic susceptibility testing. Aminoglycosides should generally

not be given for more than 3 days due to increased toxicity. In case of previous antibiotic treatment within the last 3 months, a change of the last used drug group is recommended. This applies in particular to previous treatment with fluoroquinolone.

Duration of treatment with severe CAP

In patients with a good response without complications, a treatment duration of 7 days or at least 2 days after reaching clinical stability is recommended. If infection with *Pseudomonas aeruginosa* is proven, the duration of therapy should be 8–15 days. sCAP with *Staphylococcus aureus* may also require a longer duration of treatment.

Nosocomial pneumonia

Nosocomial pneumonia is a hospital acquired infection that occurs at the earliest 48 hours after hospital admission and was not yet in incubation at the time of in-patient admission. Pneumonia which occur in the first weeks after discharge from hospital are also considered nosocomial infections as colonization with hospital pathogens can often be proven. However, there is currently no generally accepted time frame for this.

In the US and Europe, pneumonia is the second most common nosocomial infection; in intensive care medicine it is the leading one. The likelihood of developing pneumonia increases with the length of stay in the intensive care ward and during the first 7–10 days of mechanical ventilation, after which it decreases again [16], [17]. In particular, infections with multidrug-resistant bacteria show an unfavorable prognosis. Early and effective treatment for nosocomial pneumonia can be crucial in reducing morbidity and mortality [18], [19], [20].

The pathogen spectrum of nosocomial pneumonia is very broad, with bacterial pathogens dominating and in many cases as a polymicrobial bacterial infection. Fungi and viruses (with the exception of nosocomial influenza infection during the season) are rarely found to cause nosocomial pneumonia in immunocompetent patients. In nosocomial pneumonia there is a shift in the spectrum of pathogens to aerobic and facultative anaerobic Gram-negative rod bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* and *Stenotrophomonas maltophilia*. The main Gram-positive pathogens of nosocomial pneumonia are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*.

For the selection of the calculated initial treatment of nosocomial pneumonia, the S3 guideline “Nosocomial Pneumonia”, updated in 2017, takes into account the expected pathogen spectrum and individual risk factors for multidrug-resistant pathogens, which are not weighted individually. The recommended treatment algorithms take into account both disease severity (sepsis-associated organ dysfunction or invasive ventilation) and risk of

Table 8: Recommendation for calculated initial parenteral treatment in hospitalized patients with individual risk factors for multidrug-resistant pathogens (MDROs)

Drug for the initial treatment	Dosage of the initial treatment (per day)	Total duration of treatment
<i>Pseudomonas</i> -active beta-lactam		
Piperacillin/tazobactam	3–4x 4.5 g i.v.	8–15 days
Cefepime	3x 2 g i.v.	8–15 days
Imipenem	3–4x 1 g i.v.	8–15 days
Meropenem	3x 1(–2) g i.v.	8–15 days
plus fluoroquinolone		
Levofloxacin	2x 500 mg i.v.	
Ciprofloxacin	3x 400 mg i.v.	
or* plus aminoglycoside and macrolide		
Amikacin	15–20 mg/kg body weight i.v.**	3 days
Gentamicin	4–6 mg/kg body weight i.v.**	3 days
Tobramycin	5–7 mg/kg body weight i.v.**	3 days

* In case of previous antibiotic treatment within the last 3 months, a change of the last used drug group is recommended, applying in particular to previous treatment with fluoroquinolone.

** Further dosage after determining the level

Table 9: Risk factors for multidrug-resistant pathogens (MDROs) in nosocomial pneumonia (after [3])

- Antimicrobial treatment in the last 90 days
 - Hospitalization ≥ 5 days (late-onset)
 - Colonization by MRGN or MRSA*
 - Previous medical care in Southern and Eastern Europe, Africa, Middle East, Asia
 - Septic shock, sepsis-associated acute organ dysfunction
- Additional risk factors for P. aeruginosa:*
- Structural lung disease (advanced COPD, bronchiectasis)
 - Known chronic *P. aeruginosa* infection

* The majority of patients with MRSA colonization will not have HAP caused by these pathogens; de-escalation after receipt of the results of microbiological diagnostics of respiratory material and/or blood culture

MDROs. In patients without risk of MDROs, monotherapy is generally recommended regardless of the severity of the disease. In patients with risk of MDROs without sepsis-associated organ dysfunction and without invasive mechanical ventilation, initial monotherapy with a *Pseudomonas*-active beta-lactam should be preferred. Ceftazidime is not suitable for calculated monotherapy as this drug does not have sufficient activity in the Gram-positive range (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). A calculated combination therapy should be reserved for patients at increased risk of multidrug-resistant pathogens and sepsis-associated organ dysfunction or invasive ventilation. In addition, there is a simple scoring system which was introduced in 2003 and used previously in PEG recommendations for the identification of patients at increased risk of infection with multidrug-resistant pathogens. In principle, the same risk factors are used here as in the S3 guideline but the risk factors are weighted according to a scoring scheme. Accordingly, three treatment algorithms are presented – monotherapy in patients without risk factors for MDROs (in line with the S3 guideline), monotherapy in patients at low risk for MDROs and combination therapy in patients at high risk

for MDROs. The score allows a more graduated risk assessment so that fewer patients will be stratified to the combination therapy group. The scientific basis for these recommendations is based on evidence of varying degrees and often reflects the opinions of experts. So far, there is a retrospective evaluation of the score [21]; a prospective evaluation has not yet been carried out. Due to this weakness of evidence, the score has not been included in the S3 guideline. However, in the context of this S2k Guideline, which was created on the basis of consensus-building, this score should still be used. To begin with, the S3 guideline: according to the S3 guideline for nosocomial pneumonia, the choice of the initial antimicrobial treatment should be calculated based on the expected pathogen spectrum. Individual risk factors for multidrug-resistant pathogens (MDROs) should be taken into account (see Table 9) as well as the local resistance situation [3]. Independent of the severity, monotherapy is indicated when there is no increased risk of infection by multidrug-resistant pathogens. Even in the presence of MDRO risk factors, in less severe cases without sepsis-associated organ dysfunction and without invasive ventilation, an

initial monotherapy with a *Pseudomonas*-active drug depending on the individual patient factors and local resistance spectrum is an adequate treatment option. Initial combination therapy should generally only be prescribed if there are risk factors for the presence of multi-resistant pathogens combined with a life-threatening infection (sepsis-associated organ dysfunction or invasive mechanical ventilation) to minimize the risk of inadequate initial therapy in these at-risk patients. The initial combination therapy has to be re-evaluated after 2–3 days of treatment [20], [22], [23]. If a susceptible pathogen or clinical stabilization is detected, treatment should be changed to monotherapy, ideally with the beta-lactam or alternatively fluoroquinolone contained in the initial treatment. An initial calculated treatment against MRSA should be terminated if this pathogen has not been detected. The rapid onset of adequate antimicrobial therapy in sufficiently high doses is critical to successful treatment [24], [25]. The duration of treatment should not exceed 7–10 days [3], [26]. Bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia should usually be treated for at least 14 days.

Initial calculated treatment in patients with nosocomial pneumonia without increased risk of infection by multidrug-resistant pathogens

The pathogen spectrum of this patient group largely corresponds to the endogenous flora of the upper airways which the patient has brought from his living environment. This includes *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* and other Gram-negative pathogens. Multidrug-resistant bacteria play a minor role as long as no respective risk factors are present.

For treatment of these patients, group 3a cephalosporins, aminopenicillin/beta-lactamase inhibitor combinations or pneumococcal fluoroquinolones are recommended (see Table 10). It should be noted, however, that when using group 3 cephalosporins, there may be an increased selection of vancomycin-resistant enterococci (VRE), ESBL-producing Enterobacteriaceae, and beta-lactam antibiotic-resistant *Acinetobacter* spp. [27]. Use of fluoroquinolones should also be prescribed with caution because of the frequent selection of resistant strains [28].

The initial treatment should always be parenteral and oral therapy may be used after clinical improvement. It is also possible to start treatment initially with fluoroquinolones orally if gastrointestinal absorption rates are normal and if patient cooperation is guaranteed.

Table 10: Calculated initial treatment for nosocomial pneumonia without risk factors for multidrug resistant pathogens (adapted from [3])

Drug	Dosage (per day)
Aminopenicillin/BLI	
Ampicillin/sulbactam	3–4x 3 g
Amoxicillin/clavulanic acid	3x 2.2 g
or	
Cephalosporins group 3a	
Ceftriaxone	1x 2 g
Cefotaxime	3x 2 g
or	
Fluoroquinolone	
Moxifloxacin	1x 400 mg
Levofloxacin	2x 500 mg

BLI: beta-lactamase inhibitor

Initial calculated treatment in patients with nosocomial pneumonia with increased risk of infection by multidrug-resistant pathogens

In addition to the previously mentioned common pathogens, in this group of patients *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. and *Pseudomonas*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* and anaerobes may be encountered. For treatment, therefore, antibiotics should be used that cover these pathogens in their spectrum. The choice is therefore acylaminopenicillins/beta-lactamase inhibitor (BLI) or *Pseudomonas*-effective carbapenems or cephalosporins, respectively. In patients with life-threatening infection (sepsis-associated organ dysfunction or invasive mechanical ventilation), initial treatment should be combined with a *Pseudomonas*-active fluoroquinolone or an aminoglycoside to increase the coverage (see Table 11). Ceftazidime should only be used in combination, because of its insufficient efficacy against Gram-positive cocci.

Since the end of 2014, ceftobiprole medocartil has been approved in Germany for the treatment of nosocomial pneumonia in adults (with the exception of ventilator-associated pneumonia). As a broad-spectrum antibiotic, it belongs to group 5 of the cephalosporins, which is characterized by bactericidal activity against Gram-positive and Gram-negative pathogens. Its in vitro efficacy against MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae predestines this drug for the indication “nosocomial pneumonia”. Based on clinical data of a phase III trial demonstrating inferiority in ventilator-associated pneumonia, which may indicate underdose of the drug for this indication, ceftobiprole is indicated in nosocomial pneumonia (other than VAP) when risk factors for MRSA and *Pseudomonas aeruginosa* (dialysis, prior treatment with antibiotics, known MRSA colonization or individual *Pseudomonas aeruginosa* identification) are present. The efficacy of ceftobiprole against *Pseudomonas aeruginosa*

is comparable to that of ceftazidime. However the inadequate antibacterial activity against non-fermenters (*Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* complex, *Stenotrophomonas maltophilia*) as well as against ESBL-producing Enterobacteriaceae, argues against broad empirical therapeutic use on intensive care wards.

With ceftolozane, another *Pseudomonas*-active beta-lactam is available, which given in fixed combination with tazobactam has an extended spectrum of action compared to ceftazidime or cefepime, including ESBL-producing Enterobacteriaceae. Thus, the drug is of particular interest for the treatment of nosocomial pneumonia in the presence of risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* and multidrug-resistant Enterobacteriaceae. However, ceftolozane/tazobactam also is inadequately active against *Streptococcus pneumoniae* and shows no activity against *Staphylococcus aureus*. Although ceftolozane/tazobactam is currently being studied for the indication pneumonia, it has not yet been approved for this indication.

Table 11: Recommendation for the calculated parenteral initial treatment in patients with nosocomial pneumonia and risk factors for multidrug-resistant pathogens (adapted after [3])

Drug	Dosage (per day)
<i>Pseudomonas</i> -active beta-lactam	
Piperacillin/tazobactam or	3–4x 4.5 g
Cefepime	3x 2 g
Ceftazidime* or	3x 2 g
Imipenem/cilastatin	3–4x 1 g
Meropenem	3x 1–2 g
±**	
Fluoroquinolone	
Ciprofloxacin	3x 400 mg
Levofloxacin	2x 500 mg
or	
Aminoglycoside	
Gentamicin	1x 3–7 mg/kg (trough level <1 µg/ml)
Tobramycin	1x 3–7 mg/kg (trough level <1 µg/ml)
Amikacin	1x 15–20 mg/kg (trough level <4 µg/ml)
When MRSA is suspected, add a glycopeptide or an oxazolidinone	
Vancomycin	2x 15 mg/kg (trough level: 15–20 µg/ml)
Linezolid	2x 600 mg

* Only in combination with a drug effective against Gram positive agents.

** Combination treatment for life-threatening infections (sepsis-associated organ dysfunction or invasive ventilation)

In the following, the score configured in 2003 by the PEG and the German Society of Pneumology (DGP), which assigns a weighting of the individual risk factors and thus may be used as an alternative to the recommendations of the S3 guideline, to estimate of the risk of an infection caused by multi-resistant pathogens.

The score recommends calculated initial antimicrobial treatment based on the assignment to defined risk groups with a characteristic pathogen spectrum. Each of the three groups has its specific risk profile, which is represented by a corresponding point score, summarizing the presence of individual risk factors. In this score, each risk factor is subject to a different weighting of 1 to 4 points (Table 12). Each risk factors has a varying impact on the severity of the disease and the expected spectrum of pathogens.

Table 12: Score assessment of risk factors in patients with nosocomial pneumonia and recommendations for calculated initial treatment

Risk factors	Point value
Age >65 years	1
Structural lung disease	2
Prior anti-infective treatment	2
Onset of pneumonia after the 5 th day in hospital	3
Severe respiratory failure with or without ventilation (mechanical or non-invasive)	3
Extrapulmonary organ failure (shock, acute liver or kidney failure, disseminated intravascular coagulation)	4
Group I: up to 2 points	
Drug	Dosage/day parenteral
Ampicillin/sulbactam	3x 3 g
Amoxicillin/clavulanic acid	3x 2.2 g
Cefuroxime	3x 1.5 g
Cefotaxime	3x 2 g
Ceftriaxone	1x 2 g
Levofloxacin	2x 0.5 g
Moxifloxacin	1x 0.4 g
Ertapenem	1x 1 g
Group II: 3 to 5 points	
Drug	Dosage/day parenteral
Piperacillin/tazobactam	3x 4.5 g
Cefepime	3x 2 g
Imipenem	3x 1 g
Meropenem	3x 1 g
Group III: 6 points and above	
Drug	Dosage/day parenteral
Piperacillin/tazobactam or	3x 4.5 g
Ceftazidime or	3x 2 g
Cefepime or	3x 2 g
Imipenem or	3x 1 g
Meropenem	3x 1 g
each	
+ ciprofloxacin or	3x 0.4 g
+ levofloxacin or	2x 0.5 g
+ fosfomycin or	3x 5–8 g
aminoglycoside	*

* For aminoglycosides dosing see Table 11

In the context of this point score, fosfomycin is recommended as combination partner in addition to a fluoroquinolone or a aminoglycoside, which are also recommended in the S3 guideline. This (recommendation) is based on the fact that in some cases fluoroquinolones may no longer be considered as safe combination partners, depending on the local resistance situation. Fosfomycin shows a high ability to penetrate into lung tissue and the susceptibility of MRSA continues to be regarded as very favorable. However, there is no data from prospective randomized clinical trials, so it was not possible to include fosfomycin into the S3 guideline due to a lack of evidence. Nevertheless, it may be incorporated here as a combination partner due to its aforementioned advantages.

MRSA pneumonia

From a clinical point of view, most data on the treatment of MRSA pneumonia are available for linezolid and the glycopeptides. In a post-hoc analysis of two prospective studies, linezolid was statistically significantly more advantageous than vancomycin [29] but it was not superior to vancomycin regarding the primary endpoint in another clinical trial [30]. In the ZEPHYR study, a prospective randomized trial comparing linezolid with vancomycin, a better clinical response was observed to linezolid, but mortality did not differ significantly [31].

The key disadvantage of vancomycin is its poor penetration into the lung (11% of the plasma level), which could be partially compensated by combination with a tissue penetrating MRSA-active drug (fosfomycin, rifampicin). A randomized clinical trial has shown that the combination of vancomycin and rifampicin significantly improves the clinical cure rate compared to vancomycin monotherapy in MRSA pneumonia [32]. Other MRSA-active drugs are teicoplanin, tedizolid, ceftaroline and ceftobiprole, as well as the fosfomycin and rifampicin, which are both given as part of a combination therapy. Daptomycin is generally not suitable for the treatment of pulmonary infections, as it is inactivated by surfactant. The targeted treatment should be based on susceptibility testing. If there is no evidence of MRSA, MRSA-effective treatment should be discontinued.

Since linezolid, like vancomycin, exclusively covers Gram-positive pathogens, monotherapy with the drug should only be prescribed if simultaneous infection with Gram-negative pathogens has been ruled out.

Adjustment of the initial treatment – targeted treatment after identification of specific pathogens/MDROs

If a MDRO is detected, the calculated initial treatment should be adjusted according to the result of susceptibility testing. As a rule, monotherapy is possible with targeted treatment. Treatment options for defined MDROs are shown below:

- **MRSA strains:** Anti-infectives suitable for monotherapy include vancomycin, teicoplanin, ceftobiprole and linezolid. In severe diseases, the combination of vancomycin with rifampicin is another option.
- **MDRO *Pseudomonas aeruginosa*:** Effective treatment options include ceftazidime, cefepime, ceftolozane (only in fixed combination with tazobactam; currently not approved for the treatment of pneumonia), piperacillin, imipenem and meropenem, as well as ciprofloxacin and levofloxacin. The combination of a *Pseudomonas*-active beta-lactam antibiotic with an aminoglycoside (gentamicin, tobramycin, amikacin) or a fluoroquinolone should be considered on a case-by-case basis (severe infections). However, superiority to monotherapy is not proven. Despite confirmed in vitro efficacy, fluoroquinolones as well as beta-lactams showed lower eradication rates for *Pseudomonas aeruginosa* than for enterobacteria and *Staphylococcus aureus* [33], [34], [35]. Various pharmacokinetic studies have shown that in a large proportion of patients with severe sepsis and septic shock the standard doses of most antibiotics result in serum concentrations below the required PK/PD indices for the particular antibiotic [36], [37]. This applies in particular to fluoroquinolones, as the PK/PD parameter ($AUC/MIC \geq 125$) required for *Pseudomonas aeruginosa* is not reliably achieved even in patients on normal wards [38], [39], [40], [41]. Therefore, in the case of targeted monotherapy of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with levofloxacin or ciprofloxacin, a high dose should be selected (for instance 2x 500 mg levofloxacin or 2x 750 mg ciprofloxacin p.o. or 3x 400 mg ciprofloxacin i.v.) and the patient should be monitored closely for treatment failure. In case of resistance to all standard drugs, treatment with colistin is indicated; combination therapy should be the aim, if possible after consultation with an infectious disease specialist/microbiologist.
- **ESBL strains:** Carbapenems are effective. In case of additional resistance to carbapenems, colistin is used, if possible in combination therapy after consultation with an infectious disease specialist/microbiologist. Another option would be ceftazidime/avibactam.
- ***Stenotrophomonas maltophilia*:** Cotrimoxazole is indicated, when in vitro susceptibility is proven. In the case of cotrimoxazole resistance, a susceptibility test for ceftazidime, moxifloxacin, levofloxacin and tigecycline (not approved for the treatment of pneumonia) should be carried out and one of these drugs should be used. Prior to this, the clinical relevance of the isolate must be checked.
- ***Acinetobacter* spp.:** Imipenem or meropenem are effective most frequently. In infections caused by carbapenemase-producing strains colistin is indicated, if possible in combination with another in vitro active drug. Tigecycline is an additional option for salvage therapy but is not approved for the treatment of pneumonia.

Aspiration pneumonia and lung abscess

Aspiration pneumonias divided into chronic recurrent subtle aspirations and acute aspirations of gastric contents.

- Pathogen detection is difficult.
- A polymicrobial etiology (aerobic and anaerobic pathogens) is common.
- In the case of aspirations that occurred outside the hospital, Gram-positive pathogens are more likely.
- In multimorbid patients with multiple hospital stays and with a history of antimicrobial treatments, Gram-negative pathogens or polymicrobial infections are usually the cause, in part with involvement of anaerobes.

The pathogenesis of primary lung abscesses is based on the aspiration and corresponding virulence of the pathogens or reduced immunocompetence of the patient. Risk factor for aspiration include

- pre-existing diseases of the CNS,
- intoxications,
- dysphagia and/or
- esophageal pathologies.

Secondary lung abscesses are caused by

- bronchial obstruction due to neoplasia,
- bronchial obstruction due to foreign bodies with post-stenotic pneumonia,
- liquefaction/cavitation,
- superinfection of infarct pneumonia and
- rarely also in bacteremia.

Mixed bacterial infections predominate and obligate anaerobes are detected in 20–90% of cases. In a German study, *Staphylococcus aureus* was identified as the most common pathogen in aspiration pneumonia and lung abscesses [42].

Previous aspiration is a risk factor for Enterobacteriaceae infections. Since an additional etiological role of anaerobic bacteria in aspiration pneumonia cannot be excluded and the majority of anaerobes produce beta-lactamases, a penicillin derivative should be combined with a beta-lactamase inhibitor (ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid). Alternatively, a combination of a cephalosporin group 3a (cefotaxime, ceftriaxone) with clindamycin, or monotherapy with moxifloxacin or ertapenem may be used. While in an uncomplicated aspiration pneumonia a treatment duration of 7–10 days is usually sufficient, in cases with abscess formation longer antimicrobial treatment is often required.

Infections of the pleura

There are only few reliable data available for the empiric treatment of pleural infections. The evidence is based primarily on retrospective studies and expert opinions.

The main goals of treatment of the parapneumonic effusion are control of the infection, drainage of the infected effusion, (re-)expansion of the lungs and prevention of the development of pleural disorders.

The therapeutic basis is sufficient, pathogen-compliant antimicrobial treatment with the aim of controlling the underlying infection. There are no controlled clinical studies on the topic of antibiotic treatment and treatment duration. Empiric antimicrobial treatment should include Gram-positive cocci, Gram-negative pathogens (possibly including *Pseudomonas aeruginosa*) and anaerobes. In order to achieve sufficiently high serum and pleural concentrations, initial parenteral administration is preferred. In general, it should be continued at least until complete drainage of the infected effusion. Longer treatment periods of several weeks are often required. A cornerstone of the treatment of complicated parapneumonic effusion or pleural empyema is the effective and complete drainage of the infected fluid. Please refer to the corresponding guideline [2].

Notes

This is the fifth chapter of the guideline “Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections in adults – update 2018” in the 2nd updated version. The German guideline by the Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) has been translated to address an international audience.

Following the publication of the 1st version of the guideline in German, this dosage suggestion was updated by the working group (Table 5: Oral sequencing therapy in patients with achieved clinical stability and without pathogenesis in CAP): 1–2x 500 mg Levofloxacin p.o. per day INSTEAD OF 2x 500 mg Levofloxacin p.o. per day.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Kresken M, Grabein B, Becker K, Straube E, Wichelhaus TA, Willinger B. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Mikrobiologie [Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Microbiology]. *GMS Infect Dis*. 2020;7:Doc18. DOI: 10.3205/id000062
2. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gatermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, de Roux A, Schaaf B, Schaberg T, Schütte H, Welte T. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016 [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention – Update 2016]. *Pneumologie*. 2016 Mar;70(3):151–200. DOI: 10.1055/s-0042-101873

3. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie; Deutsche Röntgengesellschaft; Gesellschaft für Virologie. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. AWMF-Registernummer 020-013. AWMF; 2017. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-013.html>
4. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), et al. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Module 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. Registernummer 020-018. AWMF; 2017. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf
5. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, Murrin M, Cantón R, Torres A, Dimakou K, De Soya A, Hill AT, Haworth CS, Vendrell M, Ringshausen FC, Subotic D, Wilson R, Vilaró J, Stallberg B, Welte T, Rohde G, Blasi F, Elborn S, Almagro M, Timothy A, Ruddy T, Tonia T, Rigau D, Chalmers JD. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep 9;50(3). pii: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017
6. Ewig S. The Pneumonia Triad. *Eur Respir Monogr*. 2014;63:13-24.
7. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;171(4):388-416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST
8. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):279-87. DOI: 10.1016/S1473-3099(10) 70032-3
9. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):330-9. DOI: 10.1093/cid/cit734
10. Kolditz M, Ewig S, Schütte H, Suttrop N, Welte T, Rohde G; CAPNETZ study group. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med*. 2015 Aug;278(2):193-202. DOI: 10.1111/joim.12349
11. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, Suttrop N, Welte T, Rohde G; CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015; 70(6):551-8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206744
12. Schack M, Sachse S, Rödel J, Frangoulidis D, Pletz MW, Rohde GU, Straube E, Boden K. *Coxiella burnetii* (Q fever) as a cause of community-acquired pneumonia during the warm season in Germany. *Epidemiol Infect*. 2014 Sep;142(9):1905-10. DOI: 10.1017/S0950268813002914
13. Jain S, Self WH, Wunderink RG; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization. *N Engl J Med*. 2015 Dec;373(24):2382. DOI: 10.1056/NEJMc1511751
14. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, Hymas WC, Stockmann C, Bramley AM, Schneider E, Erdman D, Finelli L, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016 Feb;213(4):584-91. DOI: 10.1093/infdis/jiv323
15. Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, Ray P, Duval X, Claessens YE, Leport C; ESCAPED Study Group. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jun;21(6):608.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.014
16. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxé A, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, Bisbe-Company J, García-Bragado F. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2001 Oct 1;111(5):367-74. DOI: 10.1016/S0002-9343(01) 00868-3
17. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*. 2001 Aug;120(2):555-61. DOI: 10.1378/chest.120.2.555
18. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med*. 1998 Sep;129(6):433-40. DOI: 10.7326/0003-4819-129-6-199809150-00002
19. Lorenz J, Bodmann KF, Bauer TT, Ewig S, Trautmann M, Vogel F; German Society for Anesthesiology and Intensive Care (DGAI). Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie - Ein Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) [Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment]. *Pneumologie*. 2003 Sep;57(9):532-45. DOI: 10.1055/s-2003-42217
20. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):9-29. DOI: 10.1007/s00134-008-1336-9
21. Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res*. 2011 Jul;16(7):315-23.
22. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2183-90. DOI: 10.1097/01.CCM.0000145997.10438.28
23. Valencia M, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Feb;15(1):30-5. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283220e78
24. Bouza E, Burillo A. Advances in the prevention and management of ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Aug;22(4):345-51. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328322d8910
25. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Sappes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6):1589-96. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
26. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov;290(19):2588-98. DOI: 10.1001/jama.290.19.2588
27. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest*. 2001 Feb;119(2 Suppl):426S-30S. DOI: 10.1378/chest.119.2_suppl.426S

28. de With K, Allerberger F, Amann S, Apfalter P, Brodt HR, Eckmanns T, Fellhauer M, Geiss HK, Janata O, Krause R, Lemmen S, Meyer E, Mittermayer H, Porsche U, Presterl E, Reuter S, Sinha B, Strauß R, Wechsler-Fördös A, Wenisch C, Kern WV. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection*. 2016; 44(3):395-439. DOI: 10.1007/s15010-016-0885-z
29. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1789-97. DOI: 10.1016/S0012-3692(15) 33412-7
30. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, Fabian TC, May AK, Bhattacharyya H, Leeper KV Jr, Solomkin JS. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1200-7. DOI: 10.1378/chest.08-0011
31. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, McGee WT, Reisman A, Chastre J. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar;54(5):621-9. DOI: 10.1093/cid/cir895
32. Jung YJ, Koh Y, Hong SB, Chung JW, Ho Choi S, Kim NJ, Kim MN, Choi IS, Han SY, Kim WD, Yun SC, Lim CM. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):175-80.
33. West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Cross M, Wu SC, Fowler C, Morgan N, Kahn JB. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003 Feb;25(2):485-506. DOI: 10.1016/S0149-2918(03) 80091-7
34. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Mar;38(3):547-57. DOI: 10.1128/AAC.38.3.547
35. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D; Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):737-44. DOI: 10.1097/01.CCM.0B013E31816203D6
36. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J. Reply to Rhodes et al. *Clin Infect Dis*. 2014 Sep;59(6):907-8. DOI: 10.1093/cid/ciu403
37. Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Greer MW, Stass H, Welte T. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med*. 2010; 36(6):979-83. DOI: 10.1007/s00134-010-1864-y
38. Burgess DS, Hall RG 2nd. Simulated comparison of the pharmacodynamics of ciprofloxacin and levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* using pharmacokinetic data from healthy volunteers and 2002 minimum inhibitory concentration data. *Clin Ther*. 2007 Jul;29(7):1421-7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.07.024
39. Haeseker M, Stolk L, Nieman F, Hoebe C, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. The ciprofloxacin target AUC: MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;75(1):180-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04337.x
40. Khachman D, Conil JM, Georges B, Saivin S, Houin G, Toutain PL, Laffont CM. Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Aug;66(8):1798-809. DOI: 10.1093/jac/dkr220
41. Cazaubon Y, Bourguignon L, Goutelle S, Martin O, Maire P, Ducher M. Are ciprofloxacin dosage regimens adequate for antimicrobial efficacy and prevention of resistance? *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in elderly patients as a simulation case study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Dec;29(6):615-24. DOI: 10.1111/fcp.12156
42. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H; German Lung Abscess Study Group. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection*. 2008 Feb;36(1):23-30. DOI: 10.1007/s15010-007-7043-6
43. Lode H. Role of sultamicillin and ampicillin/sulbactam in the treatment of upper and lower bacterial respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Sep;18(3):199-209. DOI: 10.1016/S0924-8579(01) 00387-9
44. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, Manthous CA, Maurer JR, McNicholas WT, Oxman AD, Rubenfeld G, Turino GM, Guyatt G; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 1;174(5):605-14. DOI: 10.1164/rccm.200602-197ST

Corresponding author:

PD Dr. Sebastian R. Ott
Pneumologie/Thoraxchirurgie, Claraspital Basel,
Kleinriedenstrasse 30, 4058 Basel, Switzerland
Sebastian.Ott@claraspital.ch

Please cite as

Ott SR, Bodmann KF, Grabein B, Höffken G, Kolditz M, Lode H, Pletz MW, Thalhammer F. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Infektionen: Respiratorische Infektionen. *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc15. DOI: 10.3205/id000059, URN: urn:nbn:de:0183-id0000594

This article is freely available from

<https://www.egms.de/en/journals/id/2020-8/id000059.shtml>

Published: 2020-03-26

Copyright

©2020 Ott et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.