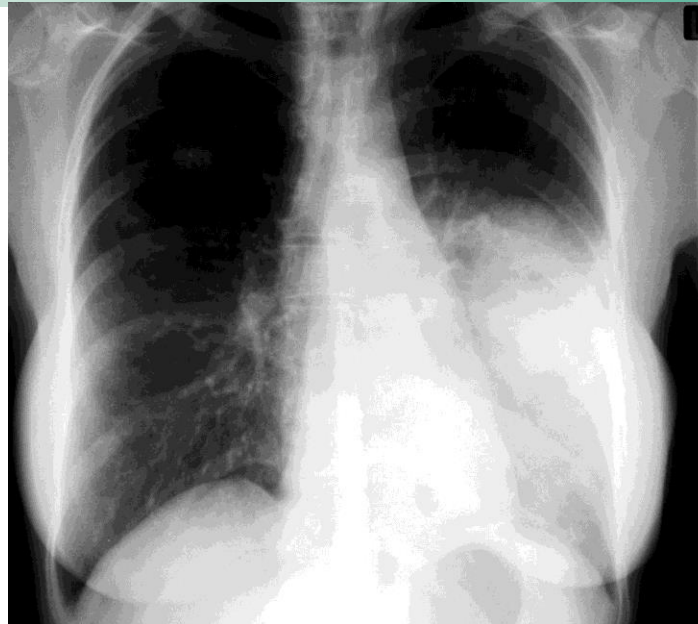


Therapie von tiefen Atemwegsinfektionen

Sebastian R. Ott

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



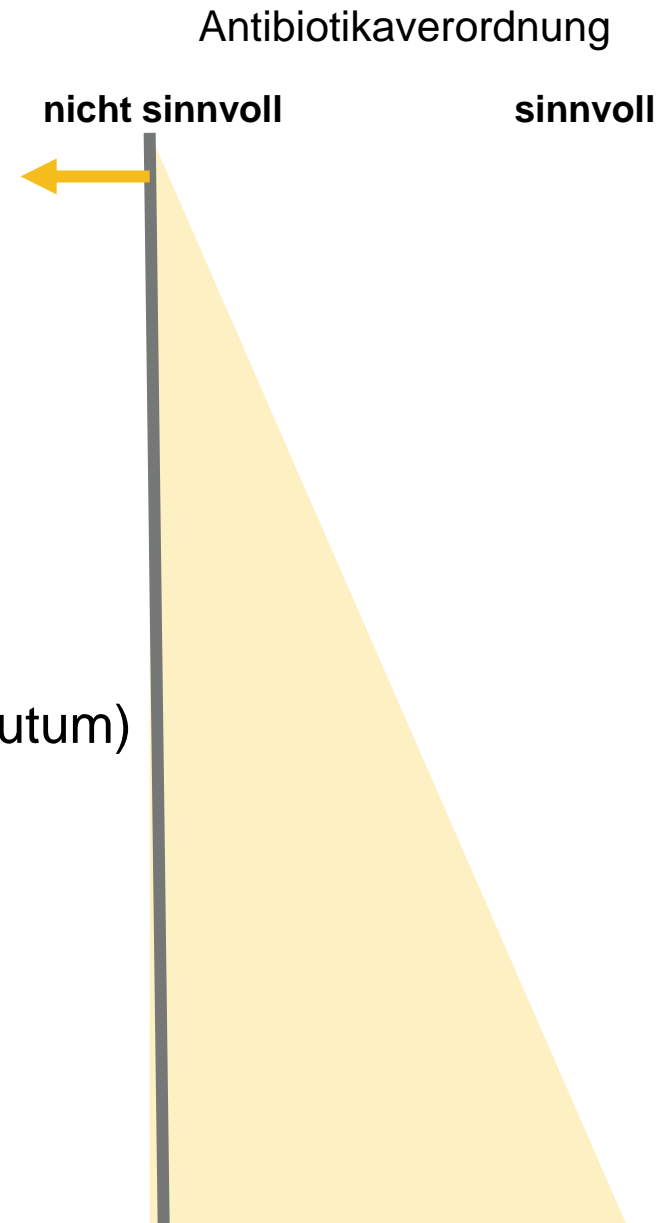
u^b

b
**UNIVERSITÄT
BERN**

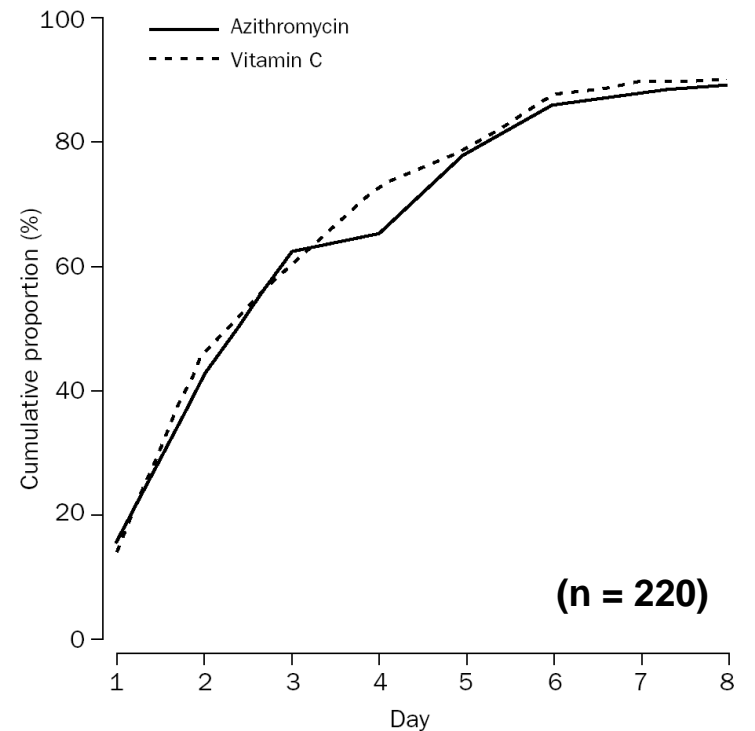
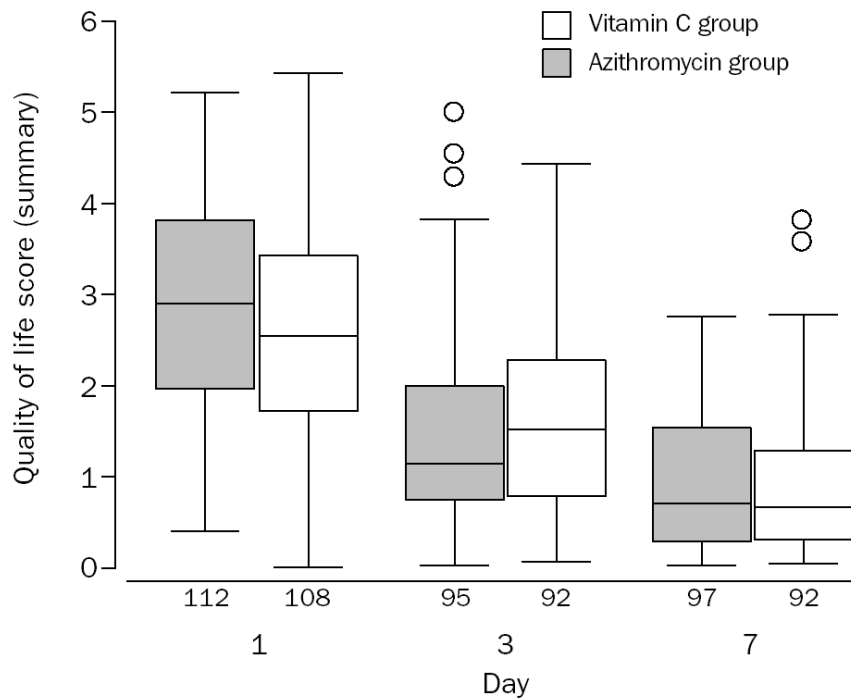
Universitätsklinik für Pneumologie

Begriffsklärung

- Akute Bronchitis
- Chronische Bronchitis
- COPD
- AE-COPD
 - Außerhalb der Klinik
 - Nach Stockley (mit und ohne gelbes Sputum)
 - Nach stationärer Aufnahme
 - Nach Intensivaufnahme
- CAP
- Nosokomiale Pneumonie



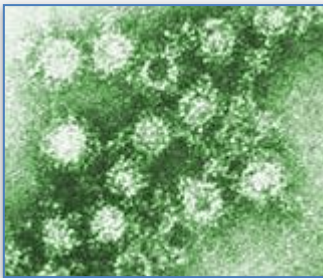
Akute Bronchitis: Azithromycin nicht besser als Vitamin C



Evans, A. T., Husain, S., Durairaj, L., Sadowski, L. S., Charles-Damte, M., and Wang, Y. (2002) Lancet 359, 1648-1654.

Akute Bronchitis Erreger

80-90% (?) viral



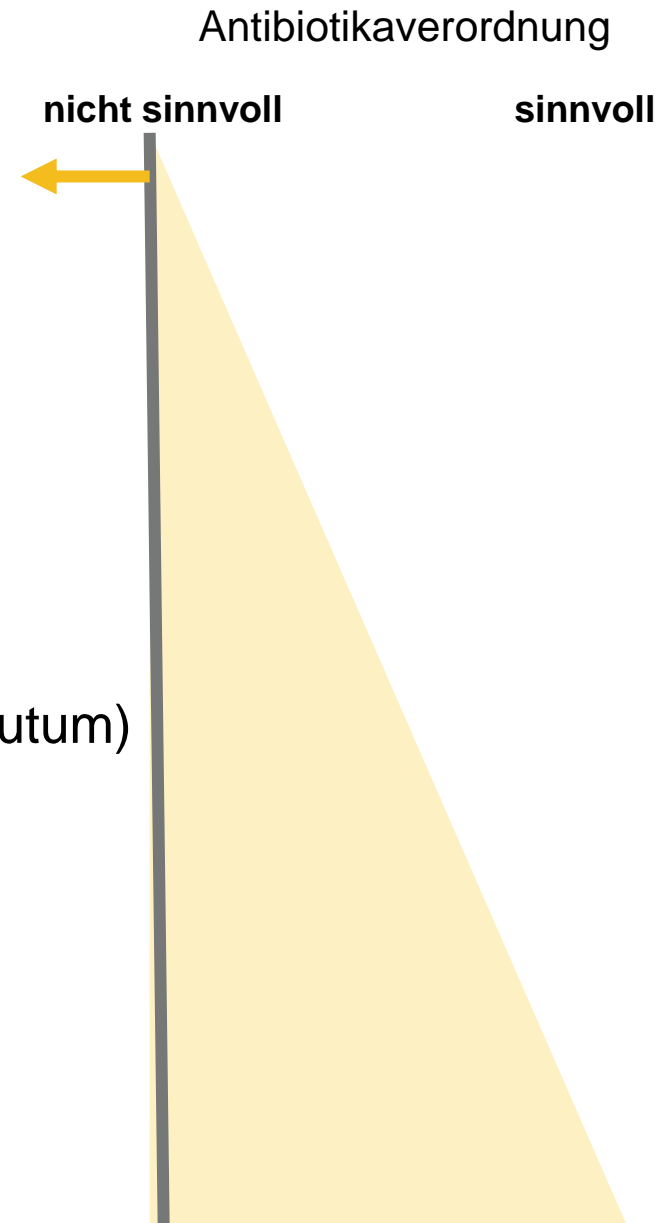
**Rhinovirus
Respiratory Syncytial Virus (RSV)
Parainfluenz
Coronavirus
Adenovirus
humanes Metapneumovirus
humanes Bocavirus
(Influenza A und B)**

Sehr selten Bakterien

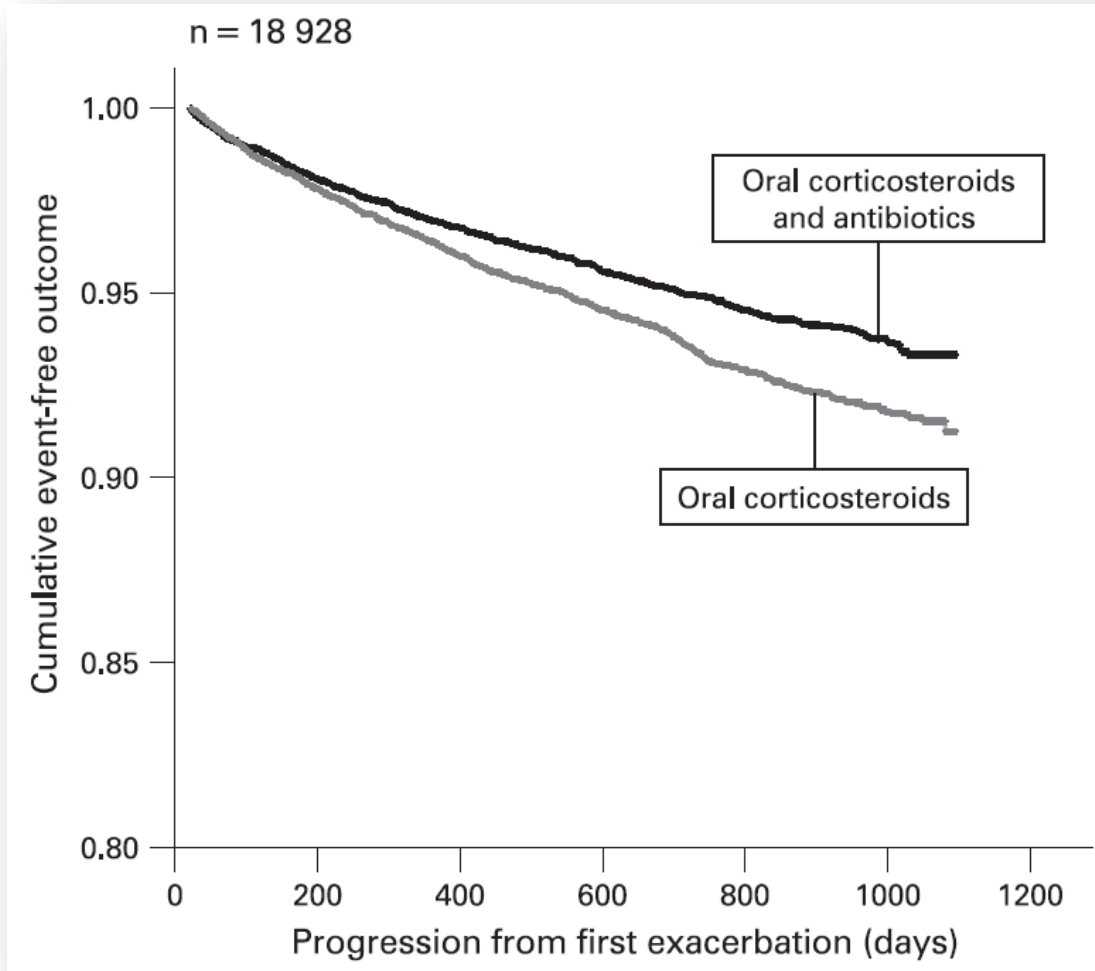
**Mycoplasma pneumoniae
CAP Erreger
Bordetella pertussis
Chlamydia pneumoniae**

Begriffsklärung

- Akute Bronchitis
- Chronische Bronchitis
- COPD
- AE-COPD
 - Außerhalb der Klinik
 - Nach Stockley (mit und ohne gelbes Sputum)
 - Nach stationärer Aufnahme
 - Nach Intensivaufnahme
- CAP
- Nosokomiale Pneumonie



AE-COPD Long-term mortality

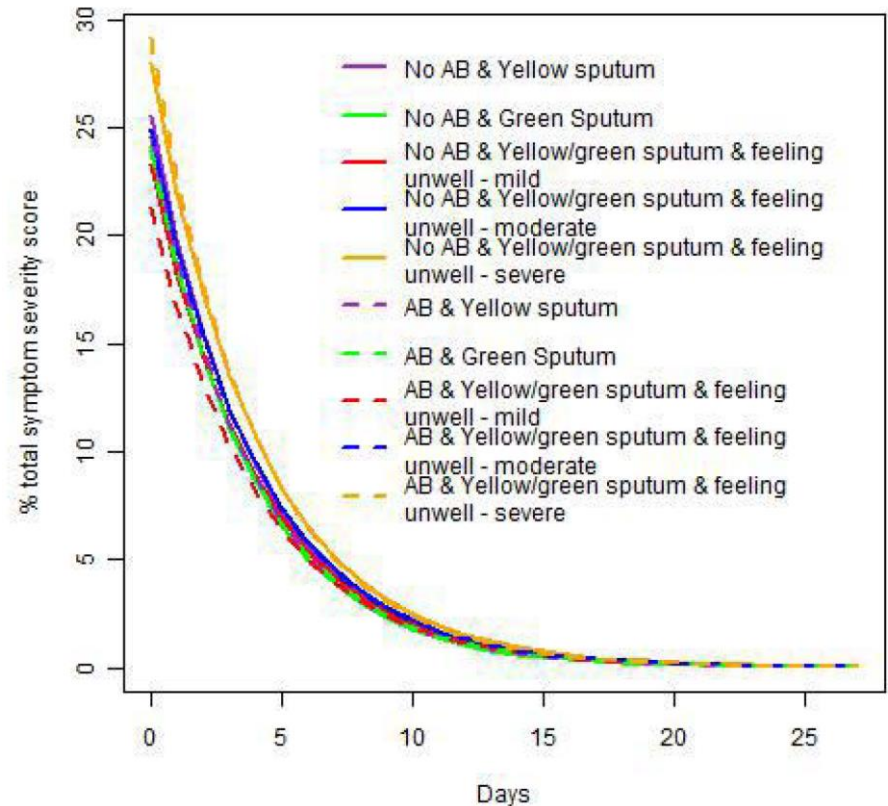


- **Retrospektives Design**
- **Datenbankanalyse**
- **Mortalität: 4,8 vs. 6,4 (p=0,001)**
- **Überlebensvorteil 300 Tage nach dem Ereignis ???**

B. M. Roede, P. Bresser, P. J. Bindels, A. Kok, M. Prins, Riet G. ter, R. B. Geskus, R. M. Herings, and J. M. Prins. Antibiotic treatment is associated with reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: an historical population based cohort study. *Thorax* 63 (11):968-973, 2008.

Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/LRTI

- 3402 Erwachsene in 13 Ländern
- Gelbes Sputum, generelles Unwohlsein und Antibiotika
- Häufiger AB wenn gelbes Sputum vorhanden war (OR: 3.2)



C. C. Butler, M. J. Kelly, K. Hood, T. Schaberg, H. Melbye, M. Serra-Prat, F. Blasi, P. Little, T. Verheij, S. Molstad, M. Godycki-Cwirko, P. Edwards, J. Almirall, A. Torres, U. M. Rautakorpi, J. Nuttall, H. Goossens, and S. Coenen. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/LRTI. *Eur.Respir.J.*, 2011.

Entscheidung mukös/eitrig: Bronko Test Chart

COPD Monitoring

Nine Point Sputum Analysis Chart

Instructions

1. Have a patient cough a sample of sputum onto a white tissue or handkerchief.
2. Match sputum characteristics with a description or colour below. Choose one number that best matches the sputum.
3. The sputum may not be entirely the same colour. Choose the highest number that matches most of the sample.

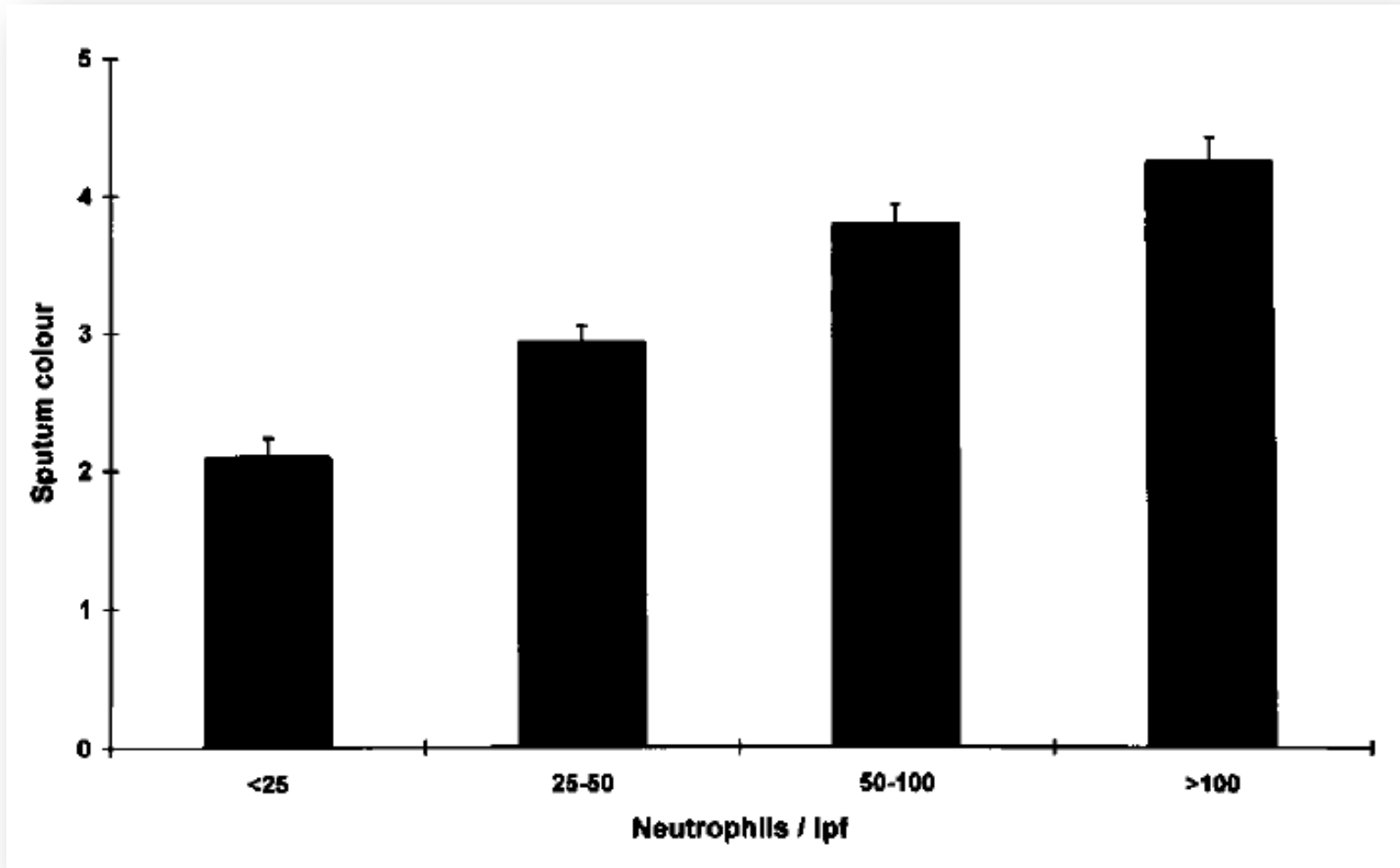
0 Water-clear and transparent	4 Colour as indicated
1 Cloudy, with no yellow colour	5 Colour as indicated
2 White, with no yellow colour	6 Colour as indicated
3 Colour as indicated	7 Colour as indicated
	8 Colour as indicated

BronkoTest

Die Farbe !

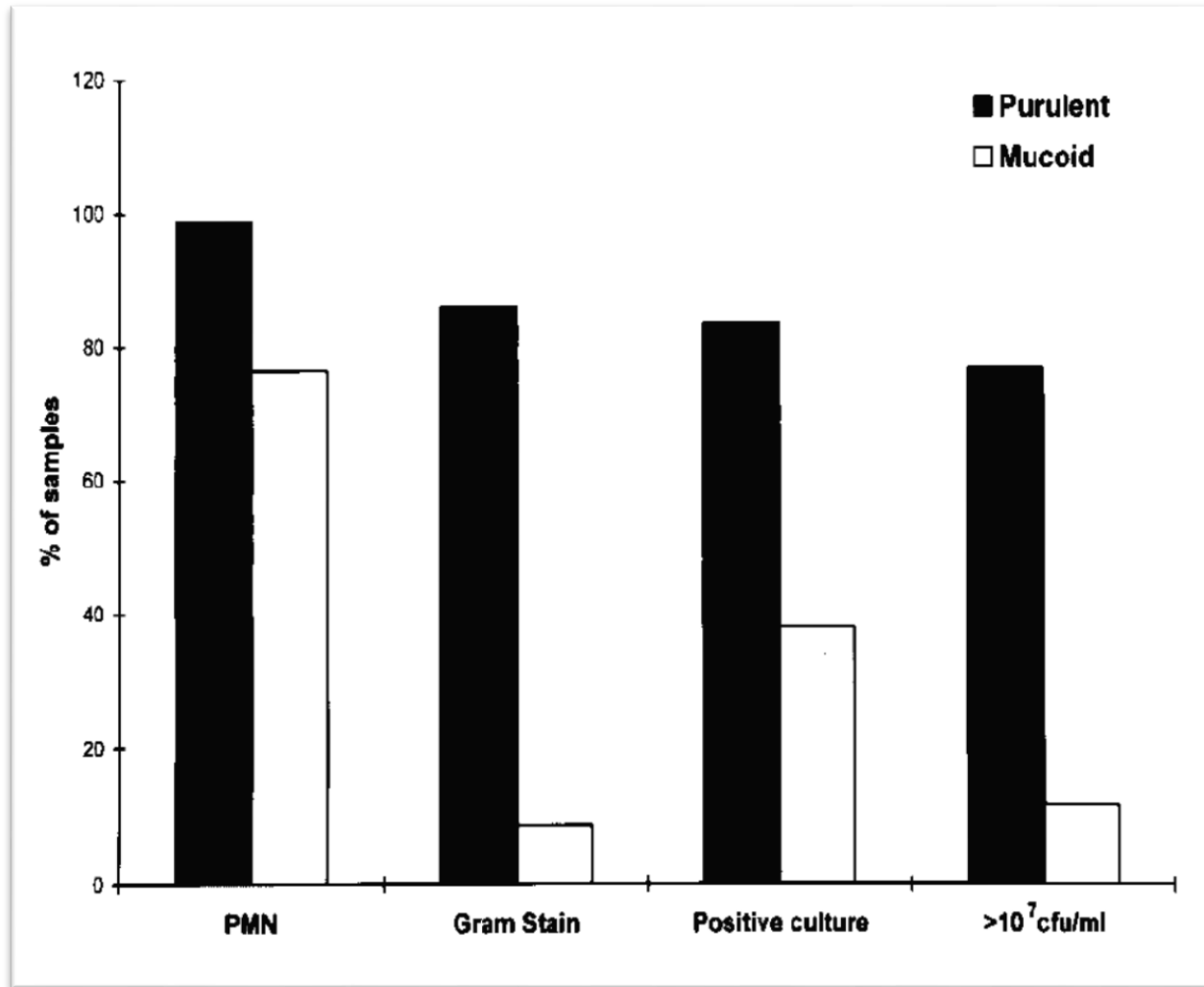
Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6):1638-1645.

Sputumfarbe & Neurophile



Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6):1638-1645.

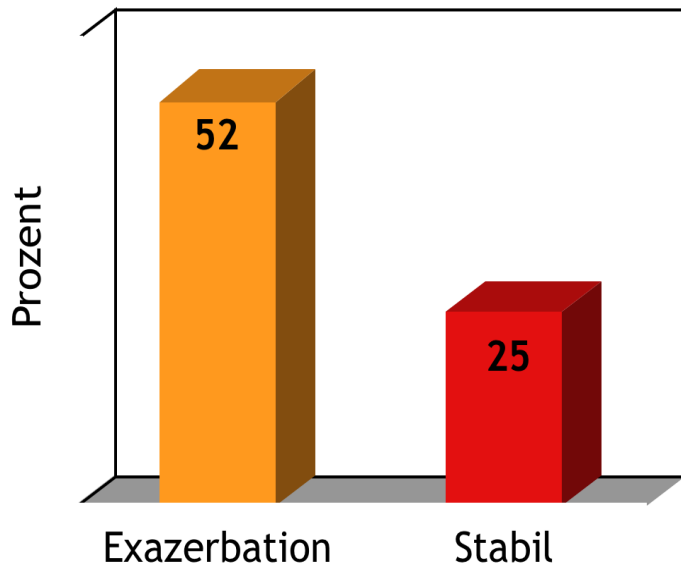
Sputumfarbe als Surrogatparameter für den Nachweis von Bakterien



Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 2000; 117(6):1638-1645.

Studie mit tiefen Atemwegsmaterialien und bakterieller Dichte

Bakterien



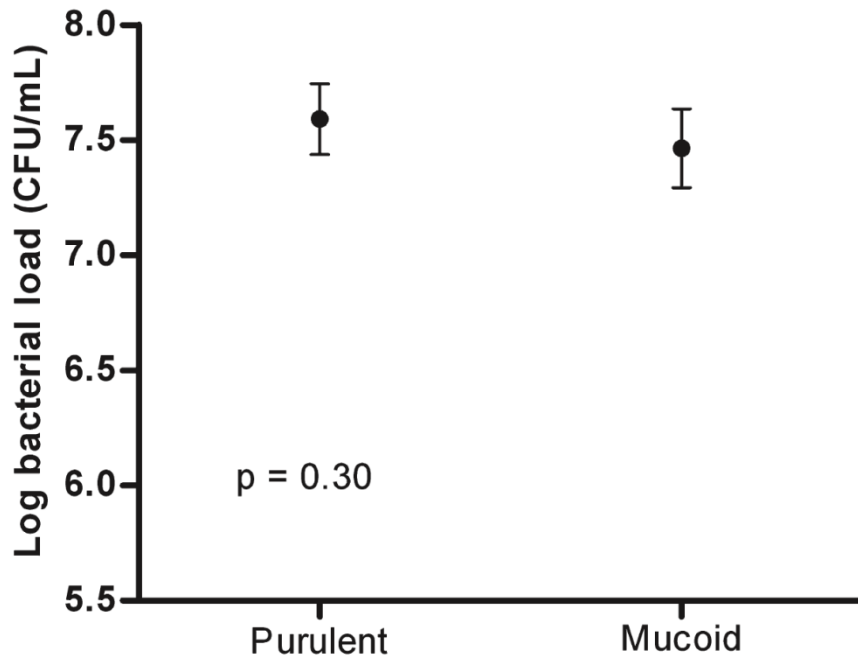
Monso E, Ruiz J, Rosell A et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:1316-1320

Zusammenfassung

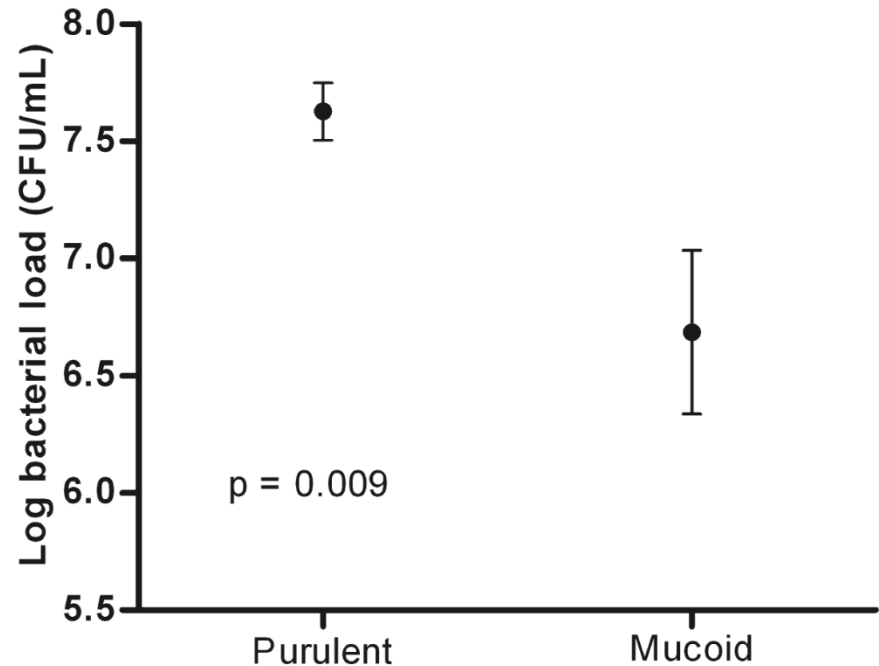
- **Sputumfarbe ist assoziiert mit:**
 - mehr Neutrophilen
 - mehr Bakterien, lebenden Bakterien und hoher Dichte.
- **Einschränkungen sind zu beachten**
 - Ein hoher Prozentsatz der Patienten sind kolonisiert.
 - Neubesiedlungen sind wichtiger als kolonisierende Bakterien.
 - Auch virale Infekte können die Sputumfarbe verändern
- **Aber ...**

Sputumfarbe als Surrogatparameter für die bakterielle Dichte

vom Patienten berichtete



vom Personal berichtete



J. M. Daniels, C. S. de Graaff, F. Vlaspoeder, D. Snijders, H. M. Jansen, and W. G. Boersma. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin.Microbiol.Infect.* 16 (6):583-588, 2010.

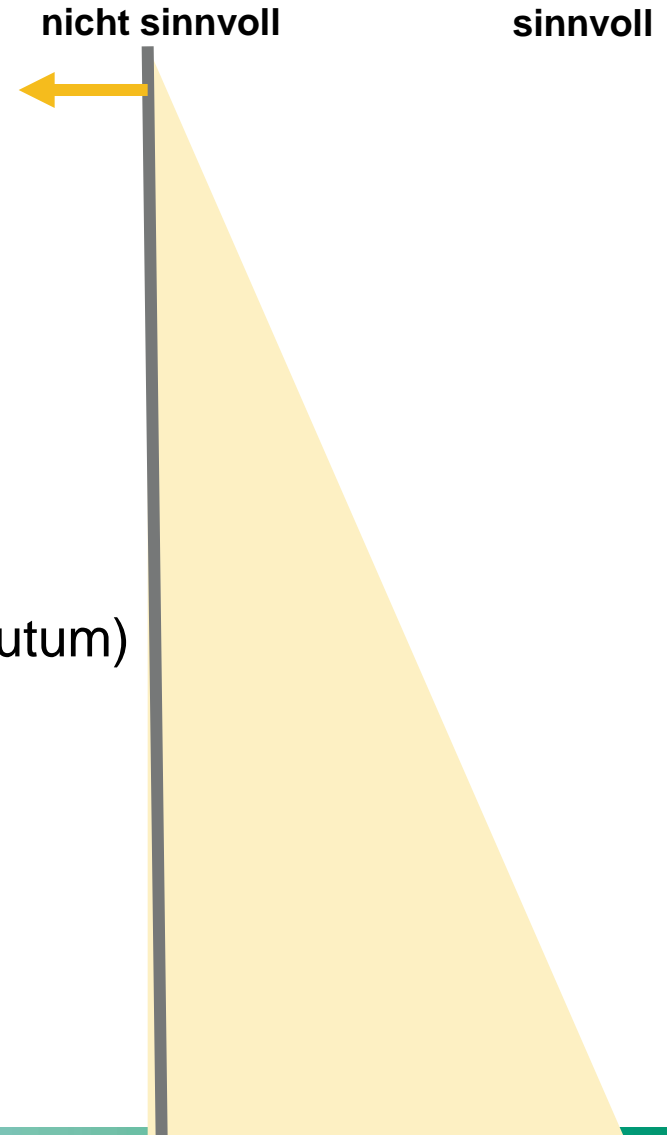
Es funktioniert gut weil:

- Sputumfarbe ist sofort verfügbar
- Sputumfarbe ist preisgünstig
- die Kollegen es anwenden

- Aber muss aber vom behandelnden Arzt verifiziert werden, nicht vom Patienten!

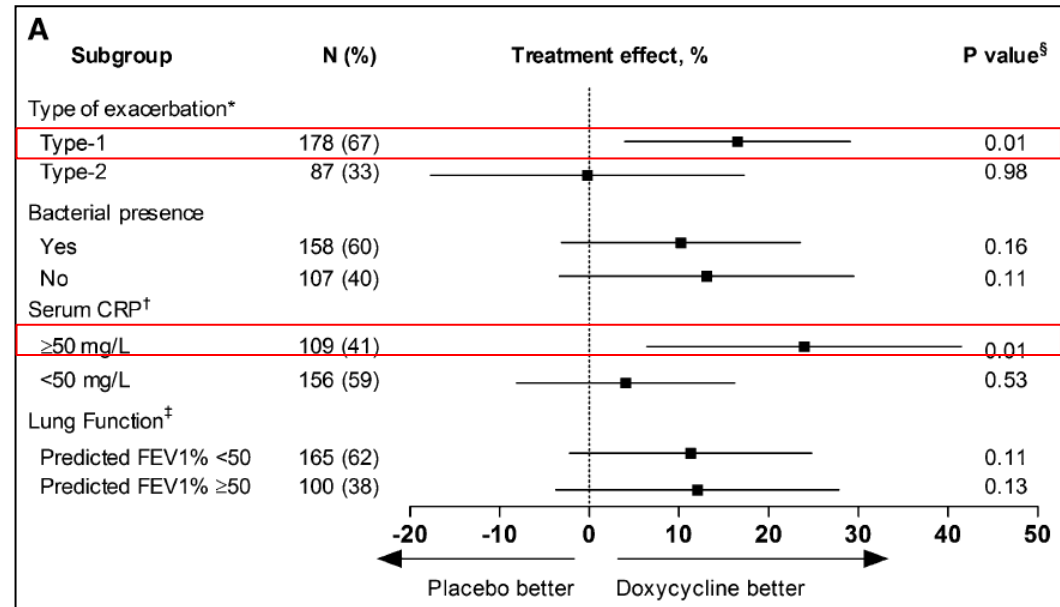
Begriffsklärung

- Akute Bronchitis
- Chronische Bronchitis
- COPD
- AE-COPD
 - Außerhalb der Klinik
 - Nach Stockley (mit und ohne gelbes Sputum)
 - Nach stationärer Aufnahme
 - Nach Intensivaufnahme
- CAP
- Nosokomiale Pneumonie



Hospitalisierte Patienten: Randomisierte Studie

- Patienten (n = 223) mit COPD (FEV₁ im Mittel < 50% Soll)
- Alle Patienten mit Steroiden (60 mg Prednisolon)
- Randomisiert zu Doxycyclin (200 mg) oder Placebo
- **Mortalität:**
Doxy 7/111 vs. Placebo 5/110 (n.s.)
- **Therapieerfolg:**



J. M. Daniels, D. Snijders, C. S. de Graaff, F. Vlaspolter, H. M. Jansen, and W. G. Boersma. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Respir.Crit Care Med* 181 (2):150-157, 2010.

Schwere Exazerbation der COPD

**Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study
93 mechanically ventilated patients; 10 days antimicrobial treatment**

	Ofloxacin 400 mg/d	Placebo
In-hospital mortality	4%	22%
Duration of MV	6.4 days	10.6 days
Duration of hospitalization	14.9 days	24.5 days

**Less nosocomial pneumonia
(high failure rate NIPPV, no steroids, infrequent *P. aeruginosa*)**

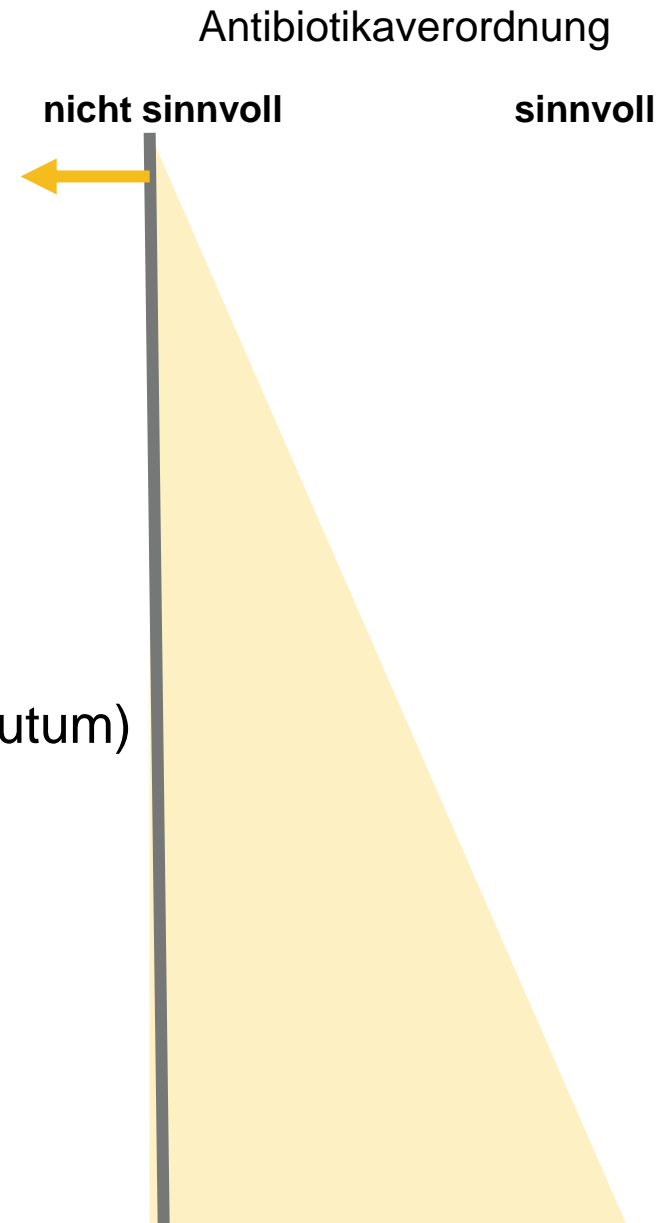
Nouira,S., Marghli,S., Belghith,M., Besbes,L., Elatrous,S., Abroug,F., 2001. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 358, 2020-2025.

AECOPD - Zusammenfassung:

- Basis der Therapie ist eine Optimierung der antiobstruktiven Therapie und Steroide (weniger ist mehr...)
- Bei leichter AECOPD im ambulanten Bereich sind AB nur indiziert bei:
 - Patienten mit schwerer COPD (GOLD III und IV)
 - und
 - Purulentem Sputum
- Bei stationären Patienten AB ebenfalls nur bei purulentem Sputum (unabhängig von Schwere der COPD)
Bei PCT <0.1 ng/ml keine AB
- Bei schwerer AECOPD (ICU) immer AB empfohlen

Begriffsklärung

- Akute Bronchitis
- Chronische Bronchitis
- COPD
- AE-COPD
 - Außerhalb der Klinik
 - Nach Stockley (mit und ohne gelbes Sputum)
 - Nach stationärer Aufnahme
 - Nach Intensivaufnahme
- CAP
- Nosokomiale Pneumonie



Epidemiologie

- **Häufigste tödlich verlaufende Infektionserkrankung in industrialisierten Ländern**
- **D: ca 400'000 – 680'000 Fälle / Jahr
(ca. 200 '000 werden stationär behandelt)**
- **Inzidenz der stationären CAP ca. 2-3/1,000 Einwohner/ Jahr**
 - **3.21 bei Männern, 2.52 bei Frauen**
 - **7.65 pro 1,000 bei Patienten \geq 60 Jahre**
- **28 Tage Mortalität 8,2%:**
 - **0.5% ambulant vs. 11.5% stationär**
 - **2.2% < 65 Jahre vs. 13.8% > 65 Jahre**

Lopez AD et al. The Global burden of disease, 1990-2020. Nat.Med. 1998; 4:1241-1243 (5); Ewig et al. 2013



Diagnostik



Risikostratifizierung



Therapie



Diagnostik



Risikostratifizierung



Therapie

Diagnosesicherung: Klinik allein nicht ausreichend!

Definition der CAP:

Mikrobiell bedingte Entzündung des Lungenparenchyms, die außerhalb des Krankenhauses erworben wurde (30 Tage ohne KH-Aufenthalt vor Beginn der aktuellen Infektion)

Klinische Symptome:

Mindestens 2 der folgenden Symptome:

F
H
A
Bei ↑ Alter sowie bei Patienten mit chron. Erkrankungen kann die Intensität der Immunantwort abnehmen
→ Respiratorische Symptome/Fieber können fehlen
→ Eher unspez. Symptome wie Schwäche, Verwirrung, Stürze, Somnolenz

Allgemeinzustand ↓↓

positiver Auskultationsbefund

PLUS: Neu aufgetretenes Infiltrat im Röntgen-Thorax

CAP-Diagnostik: Radiologie

Immer in 2 Ebenen!



Diagnostik CAP : Labor

Ambulanter Patient

Labor

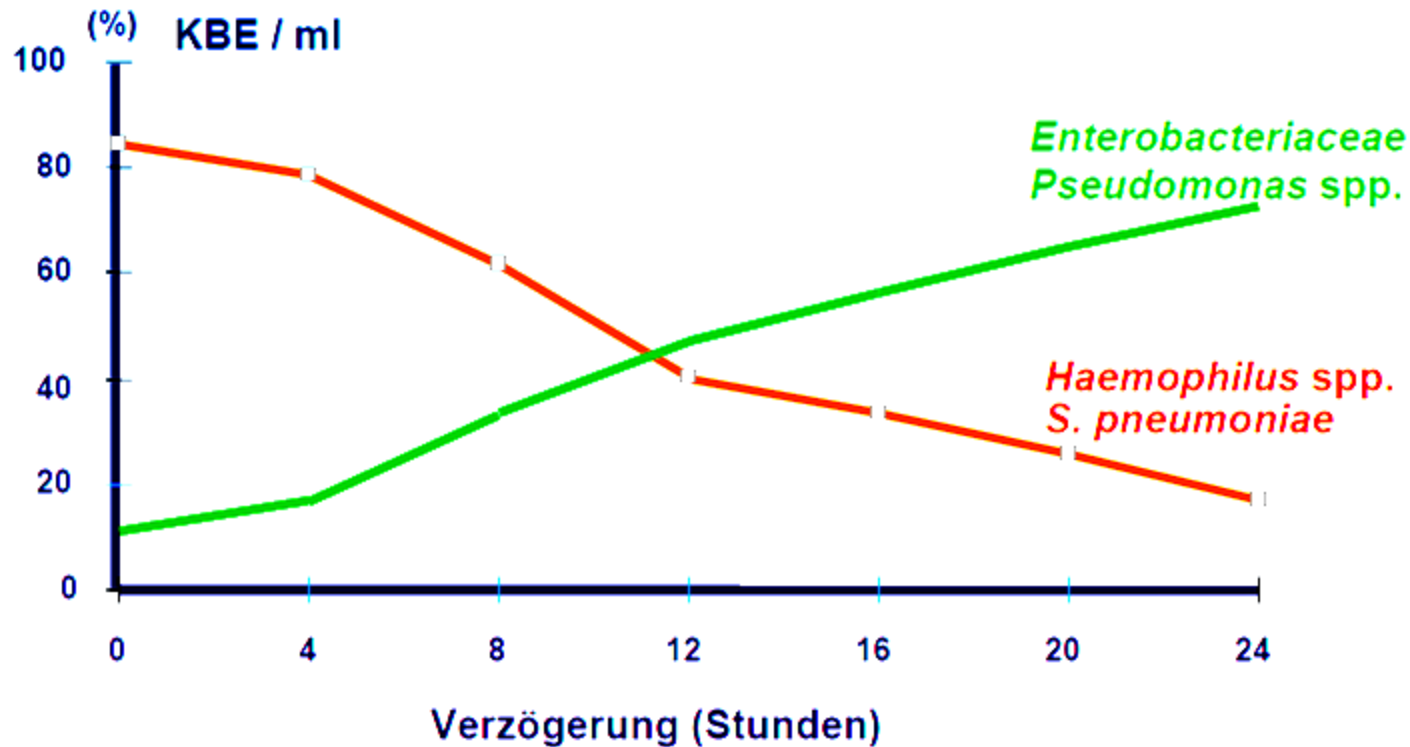
Blutbild, CRP, ev. PCT, Kreatinin/Harnstoff, Natrium, Glucose, SaO₂ oder Blutgasanalyse

Keine mikrobiologischen Untersuchungen (auch keine Serologien)!

Sputum: Grampräparat und Kultur in Praxis **nicht** empfohlen
(Verarbeitungszeit, falsche Anpassung der empirischen Therapie, "Spucke statt Sputum")

Ambulante CAP: Mikrobiologie nur im Ausnahmefall

Änderung der Keimzahl im Sputum bei verzögerter Aufarbeitung



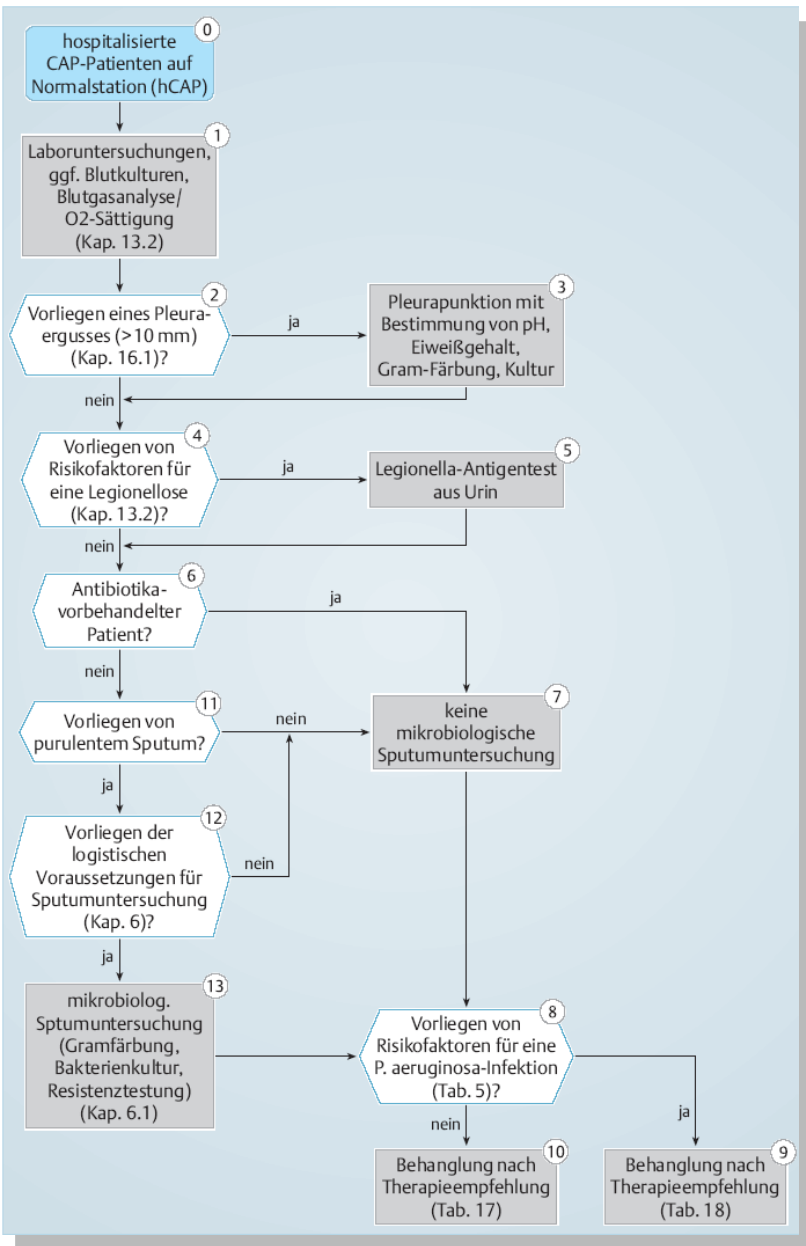
Krasemann 1992

Algorithmus zur Diagnostik: Normalstation

Punktat:

- Makroskopie: Pus
- pH: <7,2
- Allgemeinkultur: +
- Erguss > 1/2 Hemithorax

➔ DRAINAGE!





Diagnostik

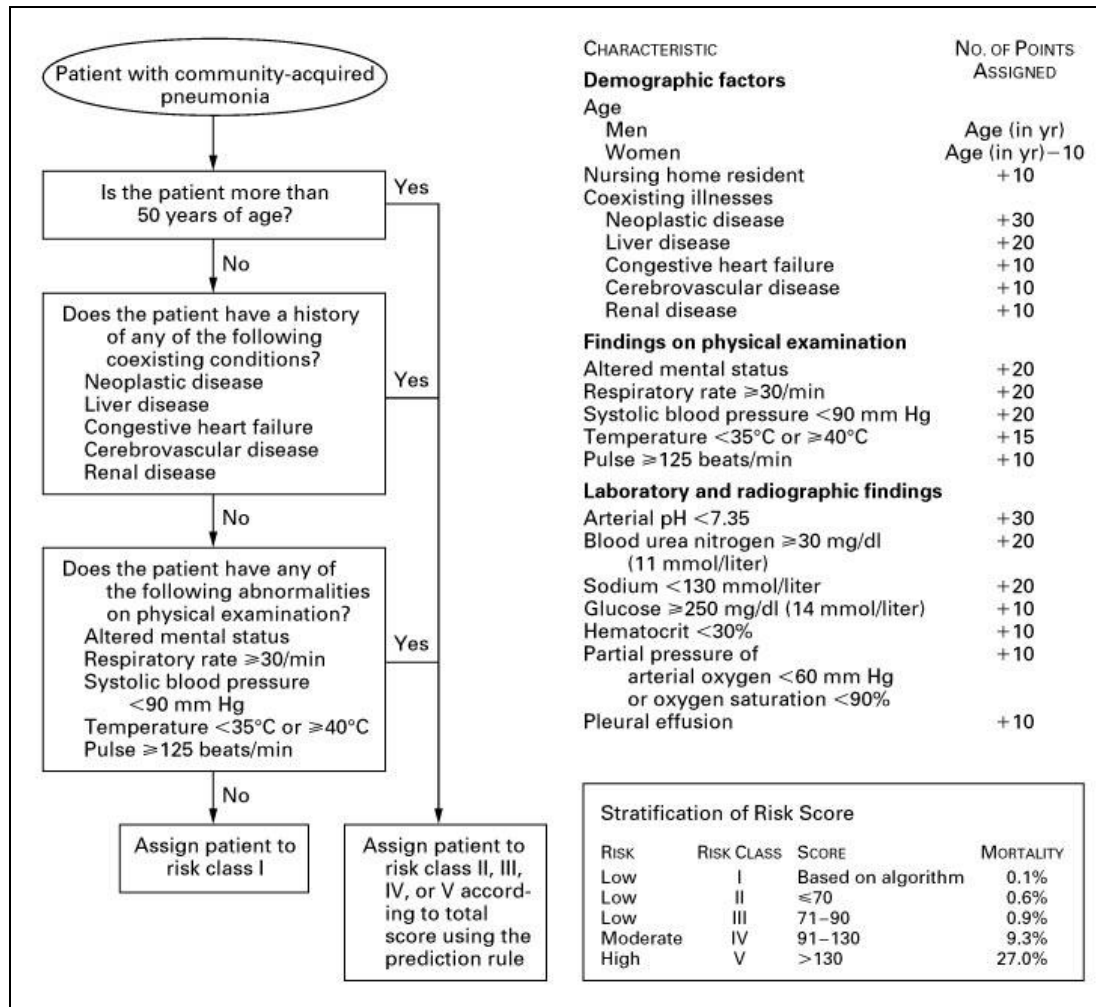


Risikostratifizierung



Therapie

Prognoseabschätzung: Fine-Score praktikabel?



Fine MJ et al. N Engl J Med 1997

Prognoseabschätzung:

ambulant oder stationär?

„CURB“-Kriterien zur Prognose-Abschätzung bei CAP

- **C**onfusion (Verwirrtheit) *
- **U**rea Nitrogen (Harnstoff) > 7mmol/l bzw. 42mg/dl
- **R**espiratory Rate (Atemfrequenz) ≥ 30 /min
- **B**loodpressure (Blutdruck)
sys. <90 mmHg, dias. ≤ 60 mmHg

* definiert als Mental Test Score ≤ 8 , oder neuaufgetretene Desorientierung zur Person, Zeit und Ort

Prognoseabschätzung:

Vereinfachung durch CRB-65

„CURB“-Kriterien zur Prognose-Abschätzung bei CAP

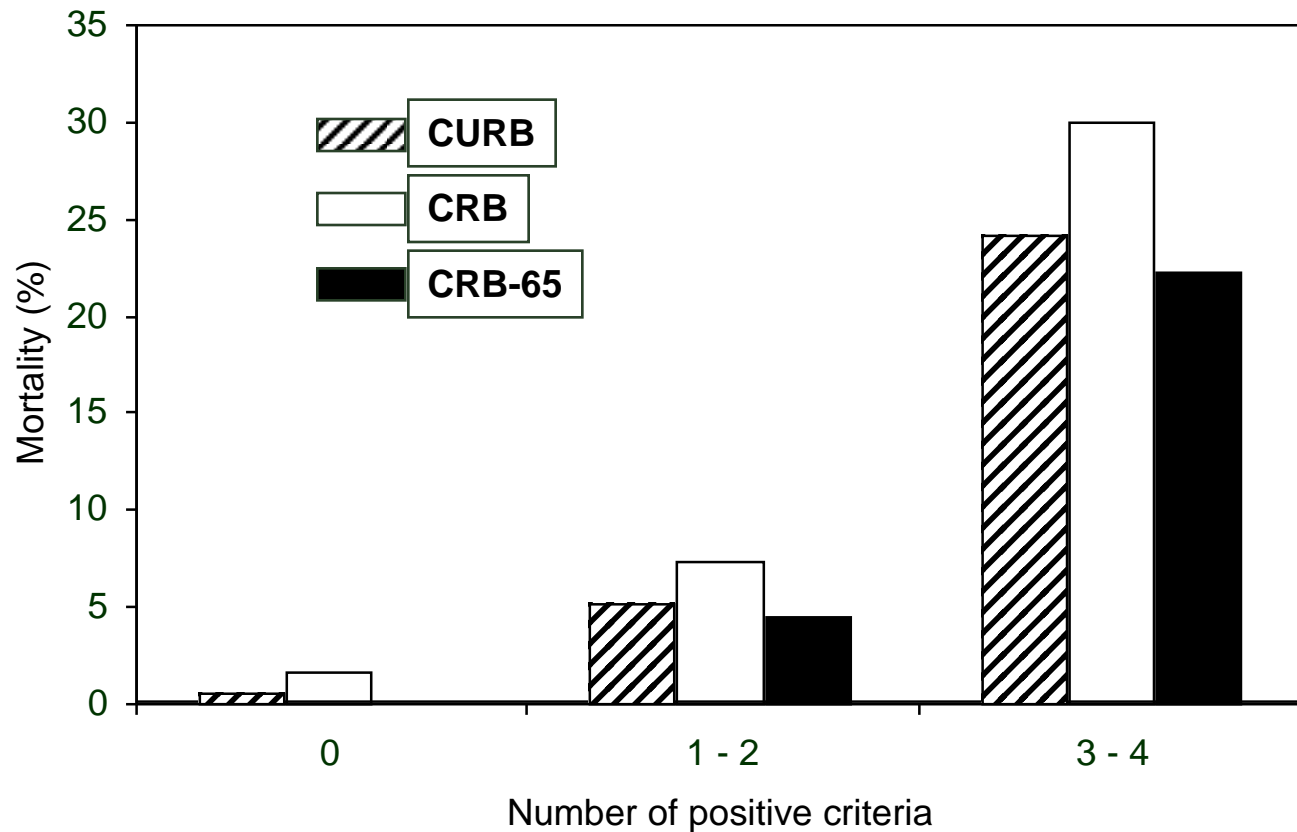
- **C**onfusion (Verwirrtheit) *
- ~~Urea Nitrogen (Harnstoff) > 7mmol/l bzw. 42mg/dl~~
- **R**espiratory Rate (Atemfrequenz) ≥ 30 /min
- **B**loodpreasure (Blutdruck)
sys. <90 mmHg, dias. ≤ 60 mmHg
- **65** Alter >65 Jahren

* definiert als Mental Test Score ≤ 8 , oder neuaufgetretene Desorientierung zur Person, Zeit und Ort

Bauer T. et al 2006

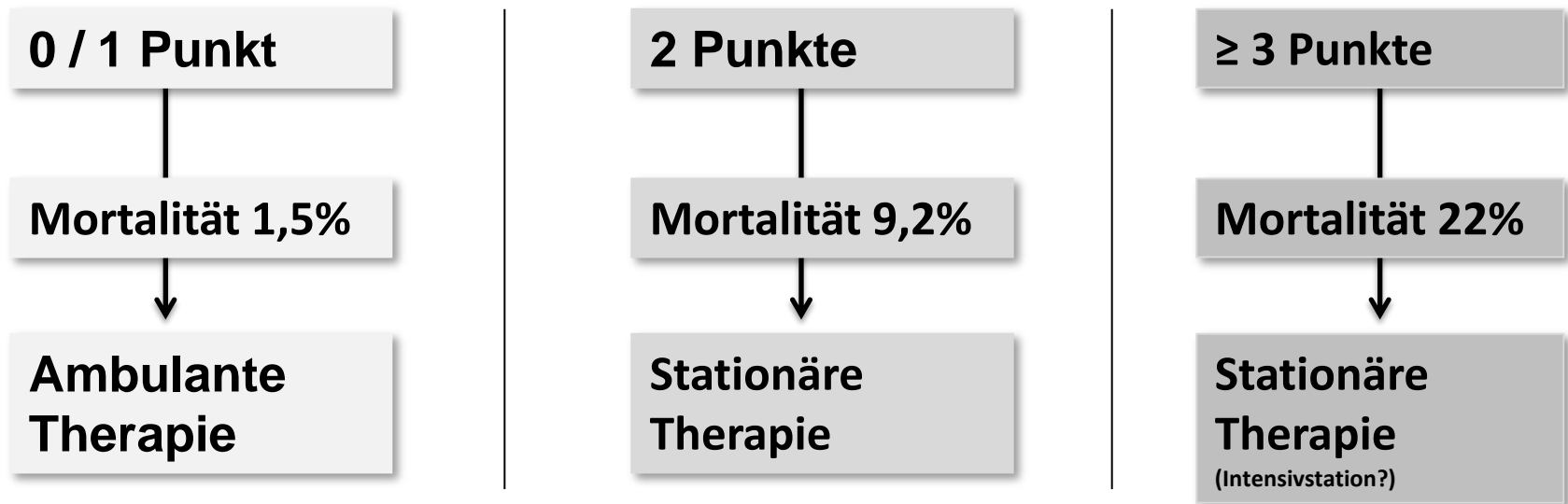
Risikostratifizierung

Vergleich CURB – CRB-65



CURB-65

- **C**onfusion (Verwirrtheit) *
- **U**rea Nitrogen (Harnstoff) > 7mmol/l bzw. 42mg/dl
- **R**espiratory Rate (Atemfrequenz) ≥ 30 /min
- **B**lood pressure (Blutdruck) sys.<90mmHg, diast.<60mmHg



Lim WS et al Thorax 2003;58:377–382

* definiert als Mental Test Score ≤ 8 , oder neu aufgetretene Desorientierung zur Person, Zeit und Ort

Prognoseabschätzung:

Aufnahme auf Intensiv? – modifizierte ATS-Kriterien

Kriterien für schwere CAP (sCAP) IDSA/ATS 2007

Table 4. Criteria for severe community-acquired pneumonia.

Minor criteria^a

Respiratory rate^b ≥ 30 breaths/min

PaO₂/FiO₂ ratio^b ≤ 250

Multilobar infiltrates

Confusion/disorientation

Uremia (BUN level, ≥ 20 mg/dL)

Leukopenia^c (WBC count, < 4000 cells/mm³)

Thrombocytopenia (platelet count, $< 100,000$ cells/mm³)

Hypothermia (core temperature, $< 36^\circ\text{C}$)

Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation

Major criteria

Invasive mechanical ventilation

Septic shock with the need for vasopressors

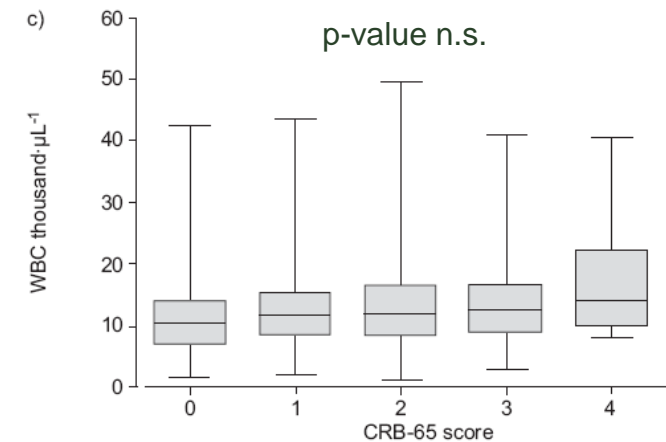
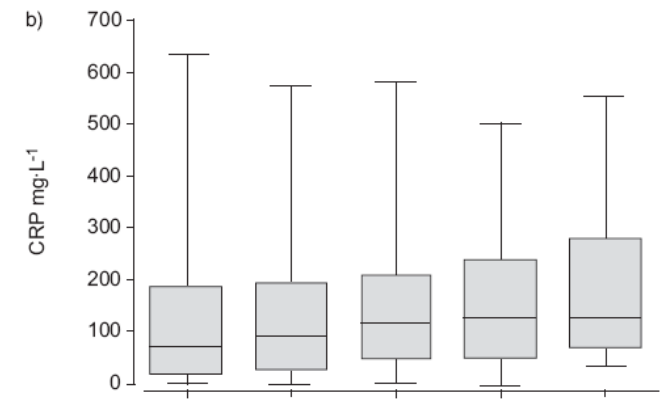
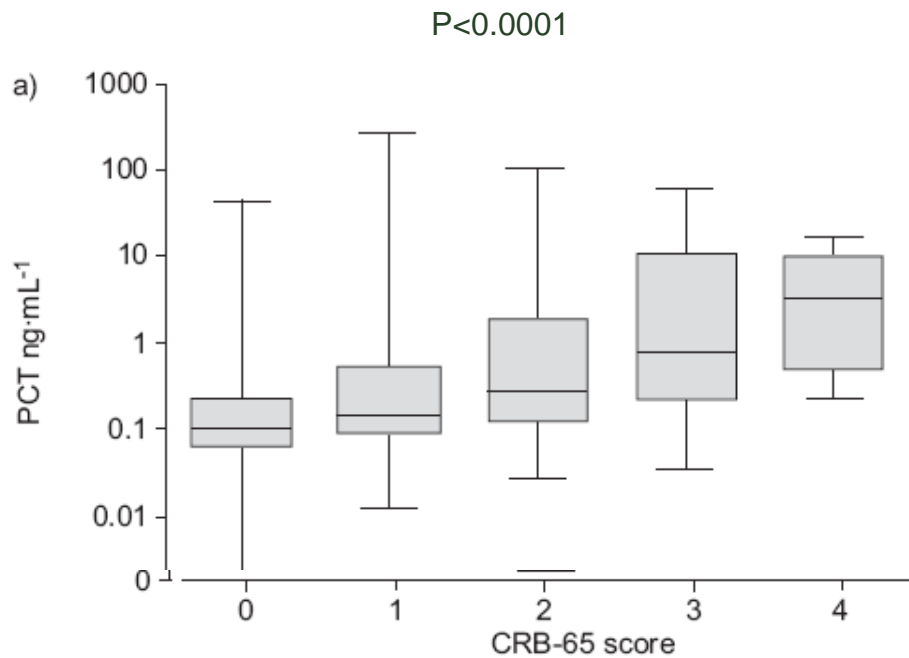
Eine sCAP liegt vor bei:

- 1 Major-Kriterium
oder
- 3 Minor-Kriterien

Diese Patienten sollten auf einer Intensivstation behandelt werden

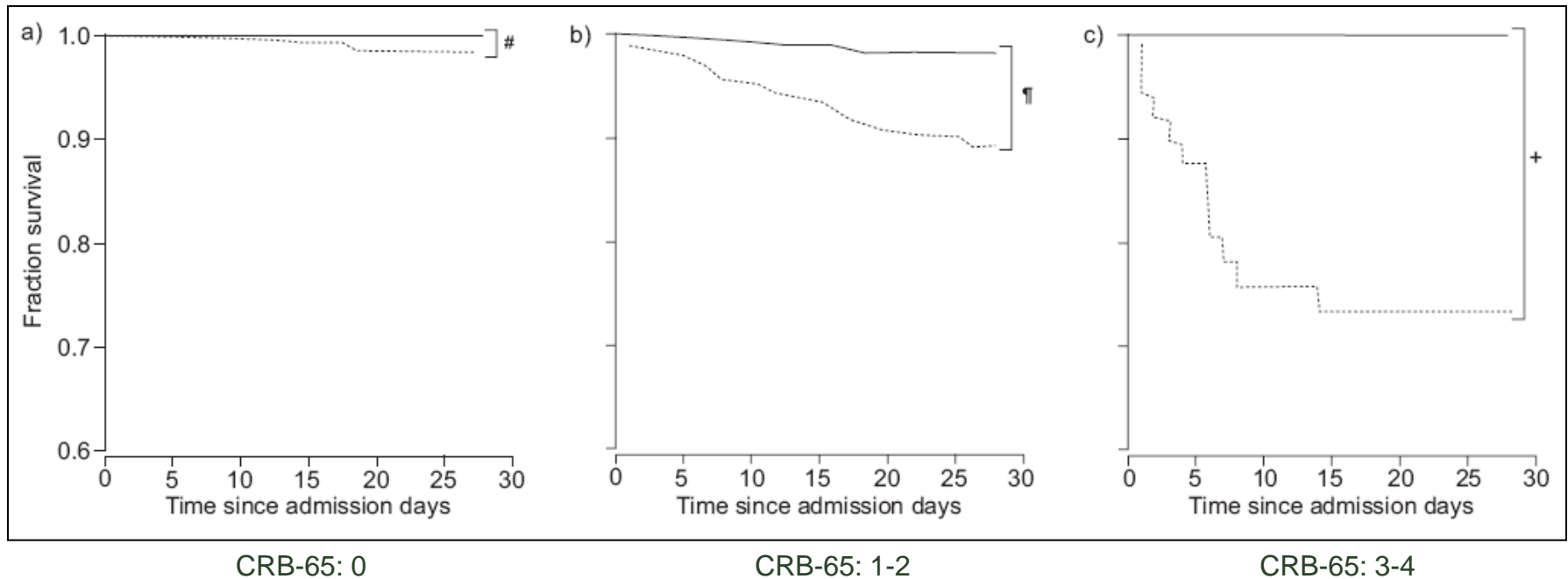
Prognoseabschätzung: Procalcitonin (PCT)

PCT, CRP & WBC bei Aufnahme in Abhängigkeit vom CRB-65:



Prognoseabschätzung: Procalcitonin (PCT) - die Zukunft?

Überleben, stratifiziert nach PCT (cut-off 0,228ng/ml):





Diagnostik



Risikostratifizierung



Therapie

Importance of antibiotics and of immunity in lobar pneumonia (pneumococcal pneumonia)

Placebo (!!) controlled trial in 100 patients with lobar pneumonia in 1938

Lethality w/o antibiotic = 27%

Lethality with antibiotic = 8%

Contribution of immune system = 70%

Contribution of antibiotic = 20%

Failure of both = 10%

Evans & Gaisford. Treatment of pneumonia with 2-(p-aminopbenzene-sulphonamido)-pyridine
Lancet 1938, 2:14-18

Grundprinzipien - Behandlung der CAP:

Keine Verzögerung des Therapiebeginns durch ausstehende Untersuchungsbefunde

Deshalb: Erste Antibiotikagabe auf dem Notfall/in der Praxis

Bei sCAP immer Kombinationstherapie mit Betalaktam und Makrolid (auch bei Pneumokokkenpneumonie!)

Bei **antibiotischer Vorbehandlung** (innerhalb von 3 Monaten) immer **Substanzklassenwechsel**

Ausnahme: anbehandelte CAP und guter Verlauf

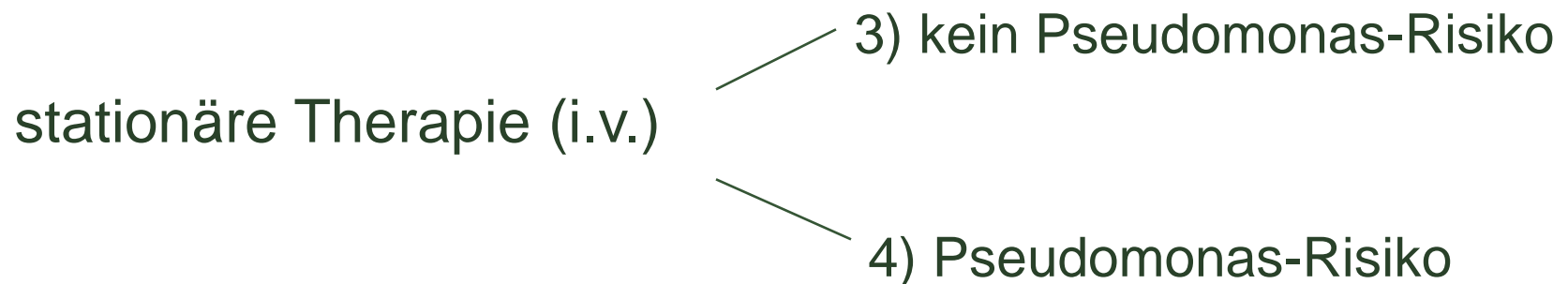
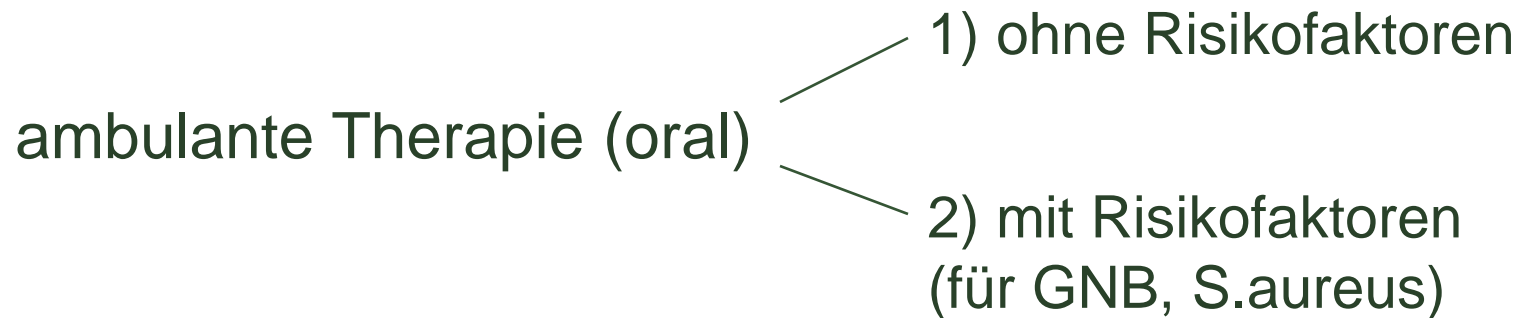
Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity

Catia Cillóniz, Santiago Ewig, Eva Polverino, et al.

Thorax 2011 66: 340-346 originally published online January 21, 2011

Aetiology	CURB-65 0–1 (n = 741)	CURB-65 2 (n = 414)	CURB-65 3–5 (n = 308)	Total (n = 1463)	p Value
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	291 (39)	180 (43)	142 (46)	613 (42)	0.092
<i>Haemophilus influenzae</i>	32 (4)	23 (6)	15 (5)	70 (5)	0.638
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0.1)	1 (0.2)	3 (1)	5 (0.3)	0.097
Atypical bacteria* † ‡	182 (25)	58 (14)	23 (7)	263 (18)	<0.001
<i>Legionella pneumophila</i>	65 (9)	36 (9)	17 (6)	118 (8)	0.182
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> * †	55 (7)	7 (2)	3 (1)	65 (4)	<0.001
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> †	36 (5)	12 (3)	2 (1)	50 (3)	0.002
<i>Coxiella burnetii</i> * †	26 (4)	3 (1)	1 (0.3)	30 (2)	<0.001
Virus	81 (11)	43 (10)	24 (8)	148 (10)	0.301
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (1)	11 (3)	6 (2)	25 (2)	0.131
MS* †	2 (0.3)	7 (2)	5 (2)	14 (1)	0.024
MR	6 (1)	4 (1)	1 (0.3)	11 (1)	0.594
GNEB† ‡	10 (1)	4 (1)	13 (4)	27 (2)	0.002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * †	11 (1)	18 (4)	21 (7)	50 (3)	<0.001
Mixed	101 (14)	61 (15)	46 (15)	208 (14)	0.806
Others	24 (3)	15 (4)	15 (5)	54 (4)	0.441

Behandlung der CAP: Nach Risikofaktoren



Behandlung der CAP:

Ambulante Patienten *ohne* Risikofaktoren

Antiinfektiva	Tagesdosis
Mittel der Wahl	
Aminopenicilline Amoxicillin	3 x 1g p.o. (<70Kg: 3 x 0,75g)
Alternativen	
Makrolide ☐ Azithromycin ☐ Clarithromycin ☐ Roxithromycin	1 x 500mg p.o. 2 x 500mg für 3 Tage, dann 2x250mg p.o. 1 x 300mg p.o.
Tetrazykline -Doxycyclin	1 x 200mg p.o. (<70kg: 1 x 200mg, ab 2. Tag 1 x 100mg)

Behandlung der CAP:

Ambulante Patienten *mit* Risikofaktoren

Antibiotika-Vortherapie

- → erhöhten Rate resistenter Erreger
 - Das vorbenutzte Antibiotikum sollte nicht erneut eingesetzt werden (Klassenwechsel!).

Alter > 65 Jahren + Komorbidität (Herz, Lunge, Niere, Leber)

- → vermehrt gramnegative Erreger

Alten- + Pflegeeinrichtungen + Krankenhausvorbehandlung

- → vermehrt gramnegative Erreger + *S. aureus*

COPD

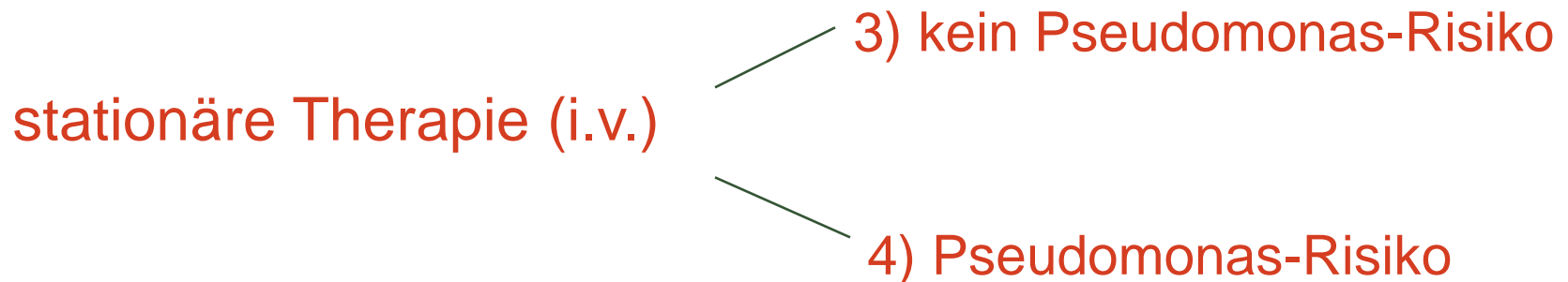
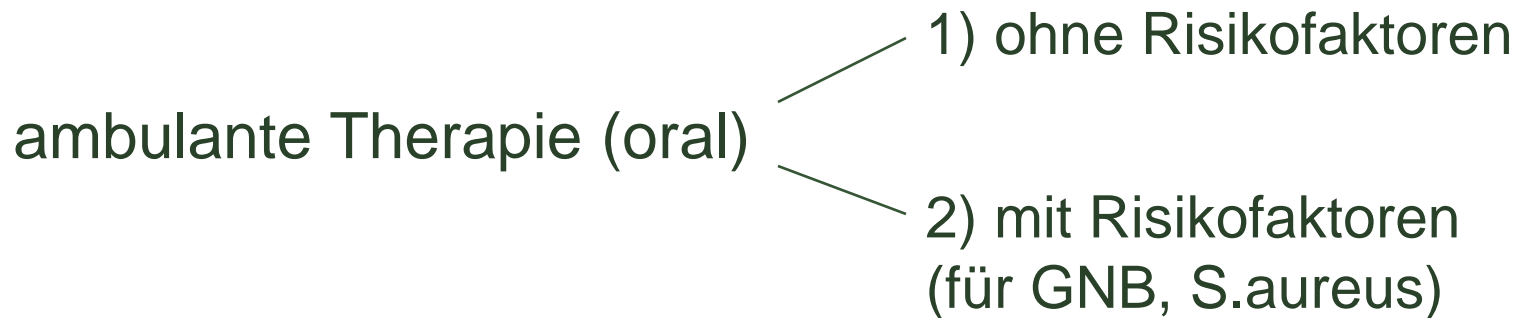
→ *H. influenzae*

Behandlung der CAP:

Ambulante Patienten *mit* Risikofaktoren

Antiinfektivum	Tagesdosis	Dauer
Mittel der Wahl (bei V.a. atypische Infektion ggf. plus Makrolid)		
Beta-lactam /LI		
- Amoxicillin/Clavulan	2x 1g p.o.	5 – 7 d
- Sultamicillin	2 x 0,75g p.o.	
Alternative		
Fluorochinolone		
-Moxifloxacin	1 x 400mg p.o.	5 – 7 d
-Levofloxacin	1 x 500mg p.o. (1 x 750mg, 2x 500mg)	5 – 7 d

Behandlung der CAP: Nach Risikofaktoren



Laut ATS/IDSA hätten beide eine HCAP...

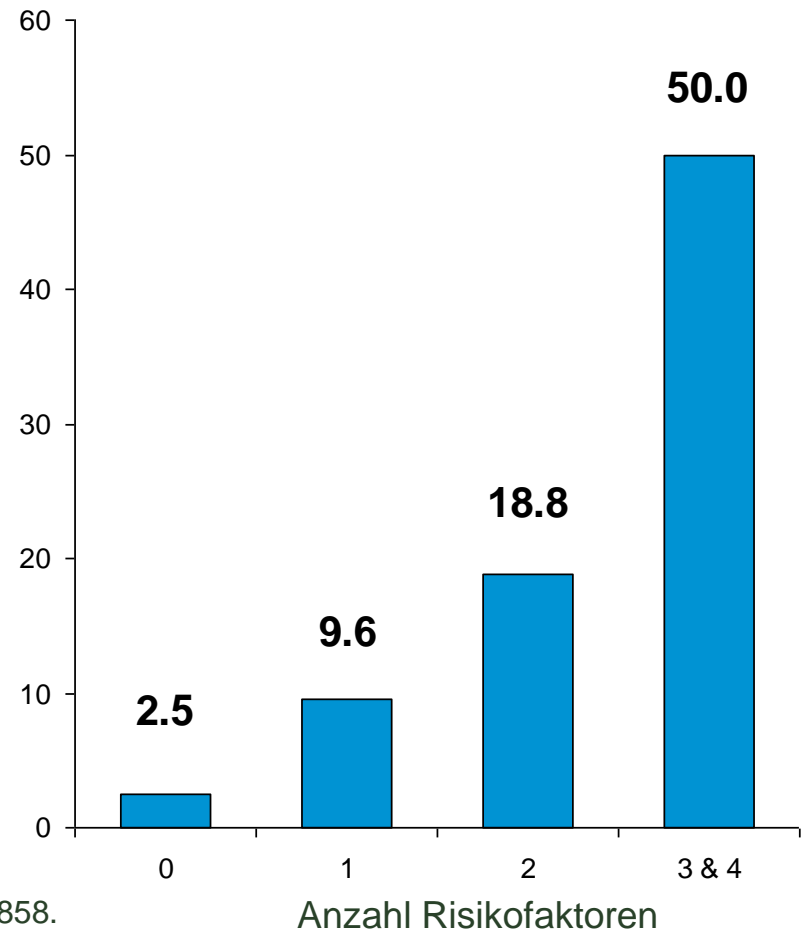


...wurden Sie beide gleich therapieren?

Behandlung der CAP:

Risikofaktoren für Pseudomonas

- **Pulmonale Komorbidität** **OR 2,8**
- **Vorhergehender Krankenhausaufenthalt** **OR 3,5**
- **Vorhergehende antimikrobielle Therapie**
- **Wahrscheinliche Aspiration** **OR 2,3**
- **Malnutrition**
- **Steroide** **OR 1,9**
(mind. 10mg Prednisonäquivalent/d für 4 Wochen)



Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Arch Intern Med 2002; 162:1849-1858.

Behandlung der CAP:

Stationäre Patienten *ohne* Pseudomonas Risikofaktoren

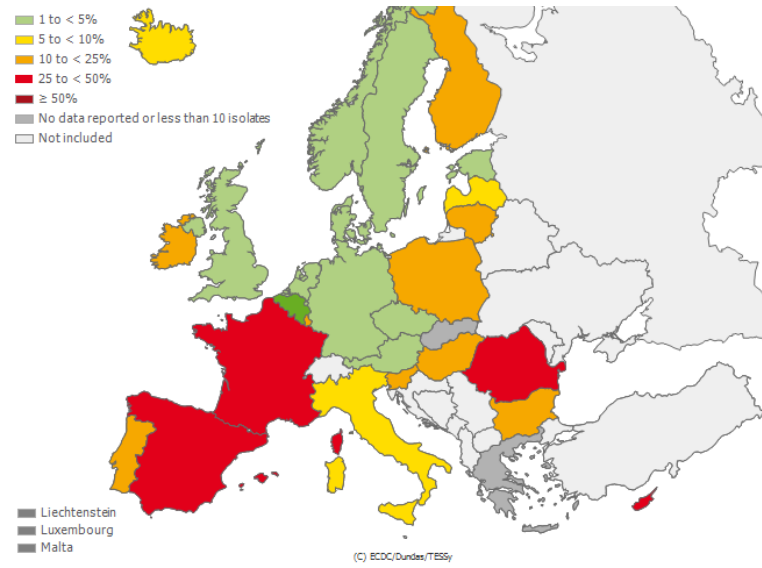
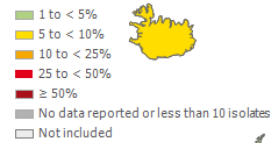
Antiinfektivum	Tagesdosis	Dauer
Mittel der Wahl		
-Amoxicillin/ Clavulansäure	3 x 2,2 g iv	5 – 7 d
-Ampicillin /Sulbactam	3 x 3,0 g iv	5 – 7 d
-Cefuroxim	3 x 1,5 g iv	5 – 7 d
-Ceftriaxon	1 x 2,0 g iv	5 – 7 d
-Cefotaxim	3 x 2,0 g iv	5 – 7 d
plus/minus Makrolid		
Alternativ		
-Levofloxacin	2 x 0,5 g iv	5 – 7 d
-Moxifloxacin	1 x 0,4 g iv	5 – 7 d
Bei V.a. ESBL		
-Ertapenem plus/minus Makrolid	1 x 1,0g	5 – 7 d

Behandlung der CAP:

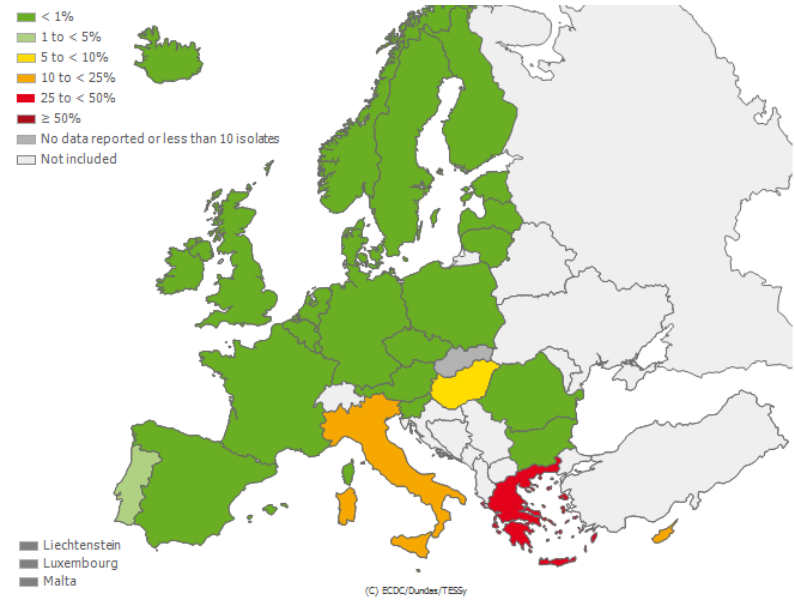
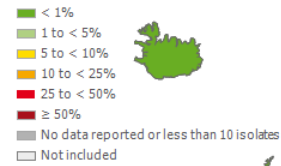
Stationäre Patienten *mit* Pseudomonas Risikofaktoren

Antiinfektivum	Tagesdosis	Dauer
Antipseudomonas β-Laktame		
-Piperacillin/ Tazobactam	3 x 4,5 g iv	8 – 15 d
-Cefepim	3 x 2,0 g iv	8 – 15 d
-Imipenem	3 x 1,0 g iv	8 – 15 d
-Meropenem	3 x 1,0 g iv	8 – 15 d
Plus Fluorochinolone		
- Levofloxacin	2 x 0,5 g iv	De-Eskalation
- Ciprofloxacin	3 x 0,4 g iv	De-Eskalation
oder Plus Aminoglykosid UND Makrolid		
-Amikacin	15mg/kg KG iv	3 Tage
-Gentamicin	5-7mg/kg KG iv	3 Tage
-Tobramycin	5-7mg/kg KG iv	3 Tage

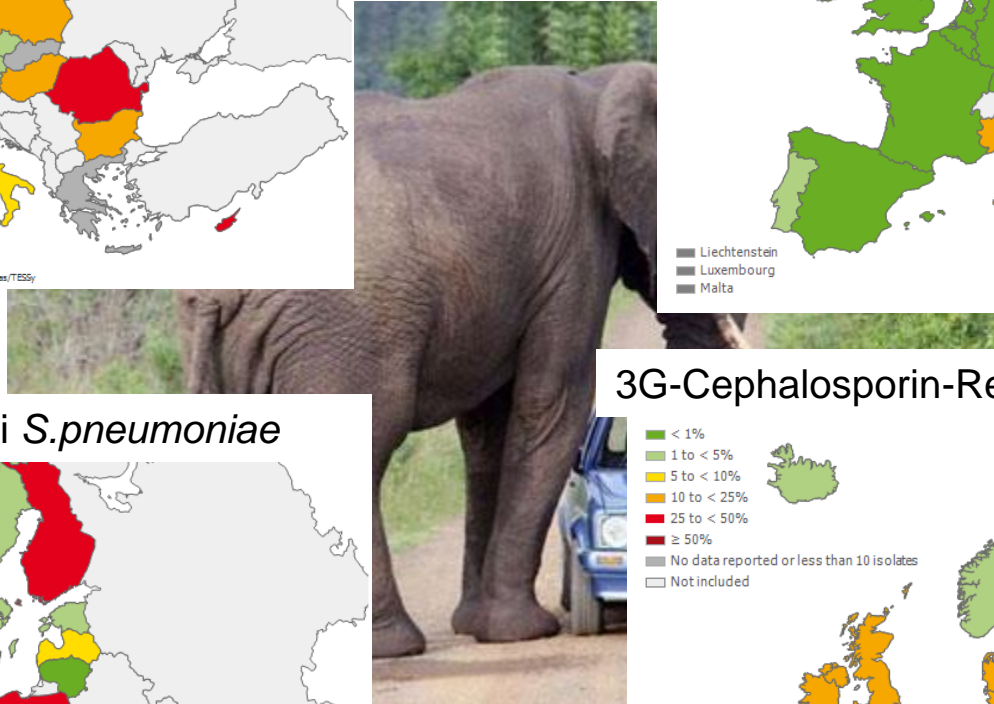
Penicillin-Resistenz bei *S.pneumoniae*



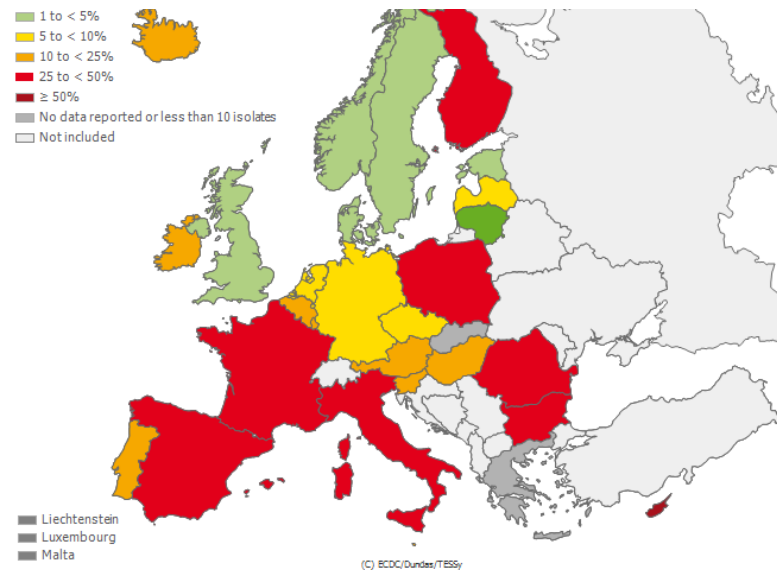
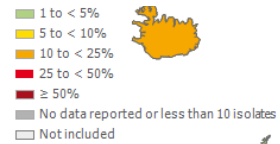
Carbapenem-Resistenz bei *K.pneumoniae*



iner eine F



Makrolid-Resistenz bei *S.pneumoniae*



3G-Cephalosporin-Resistenz bei *K.pneumoniae*

