

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. MED. ANDREAS AMBROSCH
MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

**Effekt einer Antibiotic Stewardship (ABS)-Maßnahme auf Leitlinienkonkordanz der
Antibiotikatherapie und Mortalität bei ambulant erworbener leichter und
mittelschwerer Pneumonie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Ines Aschenbrenner

2023

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. MED. ANDREAS AMBROSCH
MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

**Effekt einer Antibiotic Stewardship (ABS)-Maßnahme auf Leitlinienkonkordanz der
Antibiotikatherapie und Mortalität bei ambulant erworbener leichter und
mittelschwerer Pneumonie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Ines Aschenbrenner

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Ambrosch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Bernd Salzberger

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1 Community-acquired Pneumonia (CAP) – State of art	6
1.2 Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie	7
1.3 Definition der ambulant erworbenen Pneumonie	8
1.3.1 Klassifizierung nach CRB65-Index	9
1.3.2 Risikofaktoren der ambulant erworbenen Pneumonie	9
1.3.3 Schweregradeinteilung der ambulant erworbenen Pneumonie	10
1.4 Antibiotic Stewardship	11
1.5 Antibiotic Stewardship Programme bei ambulant erworbener Pneumonie	13
1.6 Fragestellung der vorliegenden Studie	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign der Interventionsstudie	20
2.2 Auswahl der Patienten	21
2.2.1 Einschlusskriterien	21
2.2.2 Ausschlusskriterien	21
2.3 Datenerhebung und Patientenkollektiv	22
2.3.1 Demographische Daten und klinischer Verlauf	23
2.3.2 Risikofaktoren	23
2.3.3 Antibiotikaauswahl	23
2.4 Intervention	24
2.5 Statistische Auswertung	26
2.6 Ethikvotum	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Schweregradeinteilung gemäß CRB65-Score im Beobachtungsverlauf	28
3.2 Demographische / klinische Daten und Risikoprofil	28
3.2.1 Alter und Geschlechterverteilung	28

	Seite
3.2.2 Diagnosestellung	30
3.2.2.1 Radiologische Diagnostik	30
3.2.2.2 Mikrobiologische Diagnostik	31
3.3 Leitlinienkonkordanz und antibiotische Therapie vor und nach der Intervention	32
3.3.1 Leitlinienkonkordanz	32
3.3.2 Art und Dauer der Therapie	34
3.3.3 Applikationsart und Therapiewechsel	35
3.3.4 Antibiotikasubstanz	36
3.4 Sicherheit und Mortalität vor und nach der Intervention	40
3.4.1 Aufenthaltsdauer	40
3.4.2 Mortalität	41
4. Diskussion	46
4.1 Antibiotic Stewardship Programm bei ambulant erworbener Pneumonie	46
4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs	46
4.2.1 Demographische Daten	46
4.2.2 Risikofaktoren / Begleiterkrankungen	47
4.2.3 Schweregradeinteilung der ambulant erworbenen Pneumonie	47
4.3 Mikrobiologische Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie	49
4.4 Leitlinienkonkordanz und Outcome	53
4.4.1 Leitlinienkonkordanz und Substanzwahl	53
4.4.2 Therapiedauer der antibiotischen Therapie	57
4.4.3 Aufenthaltsdauer und Sequenztherapie	57
4.4.3.1 Stationärer Aufenthalt	57
4.4.3.2 Sequenztherapie	58
4.4.4 Einflüsse auf die Mortalität	59
4.4.4.1 Mortalität und Leitlinienkonkordanz	59
4.4.4.2 Mortalität und Schweregrad	62
4.4.4.3 Mortalität und Komorbiditäten	62
4.4.4.4 Mortalität und Patientenalter	63

	Seite
4.5 Beurteilung der Daten	64
4.5.1 Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie	64
5. Zusammenfassung	65
6. Anhang	66
6.1 Abkürzungsverzeichnis	66
6.2 Abbildungsverzeichnis	67
6.3 Tabellenverzeichnis	68
6.4 Anlagen	70
7. Literaturverzeichnis	76
8. Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Community-acquired Pneumonia (CAP) – State of art

Die ambulant erworbene Pneumonie (community-acquired pneumonia) ist eine Infektionskrankheit mit hoher Morbidität und Mortalität. Es handelt sich um eine Infektion des immunkompetenten Patienten, die sich über respiratorische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe, Brustschmerz), Allgemeinsymptome (Fieber oder Hypothermie, grippaler Infekt, Krankheitsgefühl, Kreislaufstörung oder Bewusstseinsstörung), einen typischen klinischen Untersuchungsbefund (Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie und pathologischem Auskultationsbefund) und den Nachweis einer Konsolidierung im Bereich der Lunge (radiologisch oder sonographisch) definiert. Die CAP grenzt sich von der nosokomialen Pneumonie ab, die nach den ersten 48 Stunden eines stationären Aufenthalts bei Patienten auftritt – bzw. bei Patienten, die in den vorhergehenden 3 Monaten einen stationären Krankenhausaufenthalt hatten.

In Deutschland besteht eine Inzidenz von 9,7 Fällen pro 1000 Patientenjahre und damit eine Fallzahl von mehr als 660.000 Erkrankungen pro Jahr (1). Hieraus ergeben sich besonders sozioökonomisch gesehen hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Trotz Fortschritten in der Therapie der Pneumonie besteht bei hospitalisierten Patienten eine hohe Mortalität von ca. 13 % aller aufgrund einer Pneumonie hospitalisierten Patienten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer stetigen Verbesserung der therapeutischen Ansätze mit Optimierung der Kosten, des Patientenoutcomes und der Minimierung von unerwünschten Nebenwirkungen.

Betrachtet man bestehende Risikofaktoren gilt es diese zu identifizieren. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit Patienten ohne bestehende Risikofaktoren anhand ausgewählter Risiko Scores, ambulant zu behandeln. Weiter gilt es hier diejenigen Patienten mit einer schweren Pneumonie und bestehenden Risikofaktoren zu identifizieren, die gefährdet sind, an der Erkrankung zu versterben. Hierzu zählen auch diejenigen Patienten, die von einer primären Aufnahme auf eine Intensivstation profitieren, da ein verspätetes Erkennen einer potentiellen Notfallsituation wie Organdysfunktion und pneumogene Sepsis einen weiteren Risikofaktor für ein schlechteres Outcome darstellen.

Bei einer Zunahme der älteren Bevölkerung ist weiter die kritische Einschätzung der klinischen Stabilisierung und Möglichkeit der Entlassung nach Hause zu treffen, um die 30-Tages-Mortalität nach stationärem Aufenthalt zu verringern.

1.2 Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie

Schwerpunkt der Leitlinie ist die Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und das Management der ambulant erworbenen Pneumonie des erwachsenen Patienten. Aktuell liegt der Behandlung die neueste Version der Leitlinie vom 30. April 2021 (2) zu Grunde. Die Neuerungen der aktuellen Leitlinie umfassen als wichtigste Aspekte bezogen auf diese Arbeit:

- Die Schweregradbestimmung, welche präzisiert wurde. Insbesondere die „mittelschwere“ Pneumonie ist jetzt durch Kriterien definiert als „Pneumonie mit erhöhtem Letalitäts-Risiko“.
- Die mikrobiologische Diagnostik mit Empfehlung zum Einschluss auch des Pneumokokken-Antigentests bei hospitalisierten Patienten sowie zur Diagnostik bei epidemischen Ausbrüchen.
- Die Revision der Empfehlungen zum Einsatz antimikrobieller Substanzen mit einer Neubewertung des Stellenwerts von Fluorchinolonen vor dem Hintergrund der Rote-Hand-Briefe sowie eine bevorzugte Empfehlung für Azithromycin gegenüber Clarithromycin bei allen Patienten mit einem relevanten Interaktionsrisiko.
- Empfehlungen bei anamnestischer Angabe einer Penicillin-Allergie.
- Die antimikrobielle Therapiedauer mit Verkürzung vor allem bei leicht- bis mittelschweren Pneumonien auf 5 Tage.

Bezüglich der Therapie bei leichter und mittelschwerer Pneumonie wurde im Vergleich zu der in dieser Arbeit zu Grunde gelegten Version von 2009 (3) die Alternativtherapie der leichten Pneumonie ohne Komorbiditäten um Moxifloxacin und Levofloxacin ergänzt, während Roxithromycin in der Empfehlung 2021 nicht mehr enthalten ist.

Zudem wurde Sultamicillin bei leichter Pneumonie mit stabiler Komorbidität nicht mehr empfohlen. Bei mittelschwerer Pneumonie wurde die Empfehlung zur Makrolidtherapie bezüglich der Therapiedauer von 5 – 7 Tage auf eine dreitägige Therapieempfehlung reduziert.

Die Dosisempfehlung hat sich insofern verändert, als dass bei Aminopenicillinen ± Betalaktamase-Inhibitoren und Cephalosporinen eine Gabe von bis zu 4 x täglich empfohlen wird, zudem die Dosis von Levofloxacin sowohl per os als auch intravenös auf 2 x täglich erhöht wurde (2).

Eine erste Fassung der Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie erschien 2005 (4), die 2. Fassung 2009 (3) ist als Therapieregime unserer Studie zu Grunde gelegt. Hier wurde erstmalig

auch die Schweregradeinteilung anhand des CRB65- und des modifizierten ATS-Scores vorgenommen. Als klinische Entscheidungshilfe zu Gunsten einer ambulanten Therapie bei leichtgradiger Pneumonie wurde die Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren beschrieben. Zudem sind Management von mittelschwerer Pneumonie auf Normalstation und schwerer Pneumonie auf einer Überwachungs- oder Intensivstation beschrieben.

Ziel der Leitlinie ist die Etablierung von Standards in Diagnostik und Therapie durch rationalen Einsatz der Antiinfektiva mit Vermeidung einer übermäßigen Verwendung bei fehlender Indikation sowie Vermeidung der einseitigen Verwendung bestimmter Substanzklassen mit Entwicklung von Resistenzen.

Pneumonien, die innerhalb von 4 Wochen nach vorhergehendem stationärem Aufenthalt entstanden, sind nicht berücksichtigt. Im Gegensatz dazu werden Pneumonien in Alten- oder Pflegeheimen (health care associated) explizit mitberücksichtigt. Weiterhin bleibt *Streptococcus pneumoniae* der häufigste Erreger auf den die empirische Antibiose abgestimmt sein muss.

1.3 Definition der ambulant erworbenen Pneumonie

Die in dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie verwendete Definition für eine ambulant erworbene Pneumonie umfasst folgende klinische und apparative Kriterien:

Patienten die mit allgemeinen Krankheitssymptomen einer unteren Atemwegsinfektion wie allgemeines Krankheitsgefühl („malaise“ ggf. mit grippeähnlichen Symptomen wie Myalgien, Arthralgien, Cephalgien), Dyspnoe, produktivem eitrigem Husten, Fieber oder Hypothermie im Krankenhaus vorstellig werden, wurden eingeschlossen. In der klinischen Untersuchung stützen Befunde wie Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie, ein abgedämpfter Klopfeschall (bei großem parapneumonischen Erguss/Konsolidierung) und ein spezifischer Auskultationsbefund mit feinblasigen Rasselgeräuschen die Diagnose. Im Röntgen-Thorax wird der Nachweis einer Konsolidierung gefordert. Es handelt sich bei einer Pneumonie um eine mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms und angrenzender Organe.

Der Ausdruck ambulant erworbene Pneumonie des Erwachsenen grenzt sich von einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie in der Weise ab, dass die Infektion im privaten oder beruflichen Umfeld „zu Hause“ erworben wurde, während sich die klinische Symptomatik bei Vorliegen einer nosokomial erworbenen Pneumonie nach stationärer Aufnahme im

Krankenhaus entwickelt haben muss. Pneumonien, die in einem Zeitraum von 4 Wochen nach einem stationären Aufenthalt entstehen haben ein erhöhtes Risiko für ein verändertes Keimspektrum, werden analog zu nosokomial erworbenen Pneumonien gewertet und wurden in unserer Studie analog zur fehlenden Berücksichtigung in der S3 Leitlinie „Ambulant erworbene Pneumonie“ ausgeschlossen (3).

1.3.1 Klassifizierung nach CRB65-Index

Die Entscheidung bzgl. stationärer Aufnahme und Schweregradeinteilung wurde mit Hilfe des CRB65-Scores getroffen. Anhand dessen kann eine Aussage bzgl. zu erwartender Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie getroffen werden (5). Der Index wurde primär zur Abschätzung der Letalität untersucht und entwickelt. In der S3 Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie wird bei einem CRB65-Index ≥ 1 empfohlen, die Notwendigkeit einer stationären Einweisung zu erwägen.

Dabei wird schnell und einfach das Vorliegen folgender Symptome geprüft und jeweils 1 Punkt vergeben.

Table 1: CRB65-Score zur Entscheidung bzgl. stationärer Behandlung der Pneumonie und Schweregradeinteilung; für jedes vorhandene Kriterium wird 1 Punkt vergeben.

C = confusion	Verwirrtheit, Bewusstseinstörung
R = respiratory rate	Atemfrequenz > 30/min.
B = blood pressure	Blutdruck systolisch < 90 mmHg oder diastolisch < 60 mmHg
65	Alter 65 Jahre oder älter

1.3.2 Risikofaktoren der ambulant erworbenen Pneumonie

Als zusätzliche Risikofaktoren für einen möglichen komplizierten Verlauf einer ambulant erworbenen Pneumonie gelten Patienten aus Alten- oder Pflegeheimen sowie mit antibiotischer Vortherapie innerhalb der letzten 3 Monate vor Vorstellung bzgl. der ambulant erworbenen Pneumonie. Weiterhin sind das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, terminalen

Niereninsuffizienz, Leberinsuffizienz oder stattgehabtem Schlaganfall mit neurologischem Defizit als Risikofaktoren einer ambulant erworbenen Pneumonie definiert.

1.3.3 Schweregradeinteilung der ambulant erworbenen Pneumonie

Die Einteilung der ambulant erworbenen Pneumonie nach der S3 Leitlinie (3) erfolgt in die Risikogruppen

- leichtgradige ambulant-erworbene Pneumonie: Management im ambulanten Bereich möglich. Klinische Entscheidung unter Zuhilfenahme des CRB65-Scores mit oder ohne Risikofaktoren
- mittelschwere ambulant-erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus auf Normalstation (hospitalisierte ambulant erworbenen Pneumonie). Klinische Entscheidung unter Zuhilfenahme des CRB65-Scores
- schwergradige ambulant-erworbene Pneumonie: Management im Krankenhaus auf einer Überwachungsstation (Intensivstation, Intermediate Care u. a.). Klinische Entscheidung unter Zuhilfenahme des CRB65-Scores und des modifizierten ATS-Scores

***Tabelle 2:** Modifizierter ATS-Score zur Risikostratifizierung und Entscheidung bzgl. Behandlung auf einer Intensivstation.*

<p>„Major“-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf (positiv, wenn 1 von 2 Variablen vorhanden)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Notwendigkeit der Intubation und maschinellen Beatmung2. Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4h (septischer Schock)
<p>„Minor“-Kriterien, bestimmt bei Aufnahme oder im weiteren Verlauf (positiv, wenn 2 von 3 Variablen vorhanden)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Schwere akute respiratorische Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$)2. Multilobuläre Konsolidierungen in der Röntgenaufnahme3. Systolischer Blutdruck < 90 mmHg

1.4 Antibiotic Stewardship

Die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber antimikrobiellen Substanzen macht den rationalen Umgang mit Antibiotika zwingend erforderlich. Die Bundesregierung hat demzufolge die Deutsche Antibiotika Resistenzstrategie (DART 2020) (6) verabschiedet, in welcher in Zusammenarbeit des Bundesministerium für Gesundheit, des Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft sowie des Bundesministeriums für Bildung und Forschung als übergeordnetes Ziel die Reduktion von Resistenzentwicklungen und -ausbreitung formuliert wird.

Um die Wirksamkeit von Antibiotika langfristig erhalten zu können, ist ein sachgerechter Einsatz erforderlich. Mittels gezielten Interventionsmaßnahmen im Sinne Antibiotic Stewardship Maßnahmen soll dies erreicht werden.

Für diesen Zweck existiert eine S3- Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ (AWMF-Registernummer 092/001 – update 2018) (7,8). Ziel der erstmals 2013 veröffentlichten Leitlinie ist die kontinuierliche Verbesserung der Versorgungsqualität von Antinfektiva, um beste klinische Behandlungsergebnisse des Patienten unter Beachtung einer Minimierung von Toxizität und unerwünschten Nebenwirkungen zu erreichen.

Als Voraussetzung für einen gezielten Einsatz von Antibiotika ist eine Schulung der verordnenden Ärzte bezüglich ihres Ordnungsverhaltens bezogen auf das jeweilige Krankheitsbild unter Beachtung der zu behandelnden Diagnose, der lokalen Resistenzsituation und Beachtung bestehender Leitlinien, essentiell notwendig. Auch Empfehlungen zum rechtzeitigen Absetzen der Antibiotika können Teil einer Interventions-Maßnahme sein.

Erreicht wird dies durch mehrere Säulen des Antibiotic Stewardship Programms. Hierzu zählen die Durchsetzung über ein multidisziplinäres ABS-Team aus infektiologisch bzw. ABS-fortgebildeten Fachärzten und Einbeziehen von Apotheker, Fachärzten für Mikrobiologie und dem hygienebeauftragten Arzt.

Surveillance-Daten zu den wichtigsten Infektionserregern und zur Resistenzentwicklung sowie Daten zum Antibiotikaverbrauch und die qualitative und quantitative Ordnungspraxis stellen eine Maßnahme dar. So bildet sich indirekt das Ordnungsverhalten der Klinikärzte ab und lassen Verbrauchsveränderungen frühzeitig erkennen.

Die lokalen Therapieleitlinien sollen unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien sowie der lokalen/regionalen Erreger- und Resistenzlage durch das ABS-Team erstellt und aktualisiert werden. Dies erfolgt unter enger Einbindung der Anwender um Akzeptanz und konsequente Umsetzung zu erreichen. Die Leitlinienadhärenz soll so durch ABS-Maßnahmen erhöht werden. Verschiedene Vorgehensweisen des ABS-Teams bzgl. der Verwendung können hier eingesetzt werden. Dies reicht von Freigaberegulungen und ABS-Visiten bis zu Fortbildungsmaßnahmen als Intervention wie etwa in unserer Studie.

Regelmäßige ABS-Visiten mit Evaluation von antibiotischen Therapien bezüglich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und Therapiedauer unter Berücksichtigung von Leitlinien sind zentraler Inhalt des Antibiotic Stewardship.

Dies birgt den Vorteil, dass durch Präsenz des ABS-Teams vor Ort eine Möglichkeit zur aktiven Fortbildung im Sinne eines „bed-side-teaching“ am Patientenbett besteht und dient der Erklärung der Hintergründe für die Therapieumstellung direkt zwischen dem ABS-Team und den Anwendern. Die kontinuierliche interaktive fallspezifische Beratung bzw. Fortbildung durch das ABS-Team ist als Maßnahme nachhaltig und erreicht so das Ziel einer rationalen Verordnungsstrategie (7,8).

Bei ausreichend oral bioverfügbaren Substanzen und unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten wird auch der Zeitpunkt einer Umstellung von parenteraler auf eine orale Antibiotikagabe festgesetzt und nach Erregersicherung eine empirische auf eine gezielte Antibiotikatherapie umgestellt. Empirische Antibiotikatherapien werden bei fehlender Indikation/ Diagnosesicherung beendet, bei klinischer Besserung erfolgt die Umstellung einer Kombinations- auf eine Monotherapie oder die Umstellung einer ungezielten Breitspektrumtherapie auf eine Schmalspektrumtherapie. Weiter sind Strategien zur Dosisoptimierung und Durchführung von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) ebenfalls Teil des Antibiotic Stewardship Programms.

Mit gezielten Anwendungsbeschränkungen sollen Reduktionen des Substanzeinsatzes bestimmter Antiinfektiva zur Kontrolle nosokomialer Infektionen bzw. kritischer Resistenzentwicklungen erreicht werden um hierdurch die Häufigkeit von Infektionen mit mehrfach resistenten gramnegativen Bakterien, insbesondere ESBL-Bildnern sowie MRSA und VRE, und zudem die Raten an Clostridium difficile Infektionen zu senken.

Ca. 5500 Infektionen in Deutschland und ca. 2400 Todesfälle im Jahr 2015 (9) bedingt durch Infektionserkrankungen mit multiresistenten Keimen stellen die Dringlichkeit eines rationalen Antibiotika Einsatz dar. Das Ziel weitere Resistenzentwicklungen zu vermeiden hat hier oberste Priorität um zu verhindern, dass künftig auch gängige Infektionen wie ambulant erworbene Pneumonien zu einem zunehmenden Problem werden, sollte sich die Resistenzsituation weiter verschärften.

1.5 Antibiotic Stewardship Programme bei ambulant erworbener Pneumonie

Diverse Arbeiten bezüglich Antibiotic Stewardship und ambulant erworbener Pneumonie existieren und zeigen die stetigen Bemühungen, die Therapie dieses Krankheitsbildes zu optimieren. In tabellarischer Form sind hier einige wichtige Arbeiten dargestellt.

Table 3: Wissenschaftliche Publikationen zum Thema ambulant erworbene Pneumonie und Antibiotic Stewardship in chronologischer Reihenfolge.

Erstautor / Jahr	Titel	Studiendesign/Outcome
Dean NC et al. 2001 (10)	Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia	Einführung einer Pneumonie Leitlinie führt zur Reduktion der 30-Tages Mortalität unter älteren Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie.
Capelastegui A et al. 2004 (11)	Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study.	Studie im kontrollierten Vorher-nachher Design mit Intervention bei CAP mit Fokus auf Triage, Substanzwahl Antibiose, Sequenztherapie, mit signifikantem Einfluss auf 30-Tages- und Krankenhausmortalität.
Marras TK et al. 2004 (12)	Inpatient care of community-acquired pneumonia: the effect of antimicrobial guidelines on clinical outcomes and drug costs in Canadian teaching hospitals	Retrospektive Kohortenstudie ohne Assoziation zwischen Leitlinien-Konkordanz und Mortalität oder Dauer des stationären Aufenthalts aber mit geringerer Zahl an Antibiotika und kürzerer i.v. Therapiedauer.
Uchikura T et al. 2005 (13)	Effect on duration of antibiotic therapy and drug cost by introducing critical pathway for patients with CAP in Japan	Retrospektive Kohortenstudie mit Kostenreduktion durch verminderte Therapiedauer durch eine Einführung eines Behandlungspfades.

Yealy DM et al. 2005 (14)	Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial.	Cluster randomisierte kontrollierte Studie mit Einführung einer Leitlinie zur initialen Behandlung entsprechend des PSI mit Erhöhung des Anteils einer ambulanten Behandlung von Niedrigrisiko Patienten und vermehrter Durchführung des empfohlenen Prozesses für stationäre Patienten.
Dean NC et al. 2006 (15)	Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline	Retrospektive Untersuchung mit verbessertem Outcome bei Leitlinienkonkordanz, verbesserter Mortalität und geringer Wiederaufnahme stationär.
Serisier DJ and Bowler SD 2007 (16)	Effect of a simple educational intervention on the hospital management of community-acquired pneumonia	Interventionsstudie im vorher-nachher Design mit Reduktion der Zeit bis zur Erstgabe Antibiose und Makrolid Hinzunahme; verringerte Dauer des stationären Aufenthalts und Mortalität durch einfache Schulungsmaßnahme mit signifikanter Verbesserung des Managements der ambulant erworbenen Pneumonie.
Blasi F et al. 2008 (17)	Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments?	Multicenter Studie im vorher-nachher Design mit Intervention: Signifikanter Anstieg Leitlinien konkordanter Therapie, weniger Therapieversagen und Vorteile bzgl. Mortalität. Pneumokokken-wirksame Cephalosporin Monotherapie mit geringem Therapieerfolg und höchster Mortalität. Levofloxacin und die Kombination aus Cephalosporin mit Makrolid führten zu besserem Erfolg und niedrigerer Mortalität.
Frei CR et al 2011 (18)	A clinical pathway for community-acquired pneumonia: an observational cohort study.	Retrospektive Multicenter Kohortenstudie in der eine leitlinienkonforme Antibiose (Levofloxacin 750 mg oder Ceftriaxon 1000 mg mit Azithromycin 500 mg) zu einer besseren 90-Tages Mortalität, kürzerem stationären Aufenthalt und reduzierten Kosten für Krankenhaus und Medikation führt.
Mansouri MD et al. 2011 (19)	Impact of an antibiotic restriction program on antibiotic utilization in the treatment of community-acquired pneumonia in a Veterans Affairs Medical Center.	Retrospektive Kohortenstudie. ABS-Maßnahme im Sinne einer Restriktion der Verordnung inadäquater Antibiotika mit signifikanter Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer und verminderter Wiederaufnahmerate sowie Kostenersparnis.

Conterno LO et al. 2011 (20)	Implementation of community-acquired pneumonia guidelines at a public hospital in Brazil	Quasi experimentelle Vorher-nachher Studie mit positivem Trend zu verminderter Mortalität und vermehrter SpO2-Dokumentation, mehr Leitlinien Konkordanz der Therapie und signifikantem Anstieg einer antibiotischen Therapie gegen atypische Erreger bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie.
Silveira CD et al. 2012 (21)	Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital	Retrospektive Studie mit verminderter 30-Tages Mortalität bei Leitlinien konformer Therapie und CRB-65 von 1 – 2 Punkten. Cerebrovaskuläre Erkrankung und adäquate antibiotische Therapie zeigten unabhängig Assoziation mit 30-Tages Mortalität. Zudem Trend zwischen leitlinienkonformer Therapie und kürzerem stationären Aufenthalt.
Avdic E et al. 2012 (22)	Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community-acquired pneumonia	Singlecenter, prospektive Interventionsstudie: Reduktion der Therapiedauer mittels ABS-Schulung und Feedback bzgl. Substanzwahl und Therapiedauer. Kein Unterschied in der Dauer des stationären Aufenthalts aber mehr Antibiotika Deeskalation/Umstellung und weniger Doppeltherapie in den ersten 24 h.
Ostrowsky B et al. 2013 (23)	Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia	Quasi experimentelle Vorher-nachher Studie mit Algorithmus, CAP-Kit und automatisiertem Verordnungssystem für adäquate antibiotische Therapie führt zur Verbesserung der Substanzwahl für ambulant erworbene Pneumonien ohne signifikante Veränderung der Erstgabe innerhalb von 6 Stunden.
Engel MF et al. 2014 (24)	A tailored implementation strategy to reduce the duration of intravenous antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after study	Multicenter kontrollierte Vorher-nachher Studie mit Reduktion der i.v. Therapiedauer um 1 Tag bei vergleichbarem Patientenoutcome und stationärer Aufenthaltsdauer durch Einführung eines Protokolls.

Costatini E et al. 2016 (25)	Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality	Retrospektive Kohorten Beobachtungsstudie bei Einführung eines lokalen klinischen Behandlungspfad an der bestehenden Leitlinie orientiert und 7 Jahre später. Der Schweregrad (PSI) wurde besser dokumentiert im Verlauf, Urin-Antigen häufiger bestimmt und war assoziiert mit einer niedrigeren 30-Tages Mortalität. Die Konkordanz war schlechter, auch wenn die Adhärenz ohne Einfluss auf Mortalität war, jedoch einen kürzeren stationären Aufenthalt und kürzere Dauer der antibiotischen Therapie mit sich brachte.
DiDiodato G et al. 2016 (26)	Evaluating the impact of an antimicrobial stewardship program on the length of stay of immune-competent adult patients admitted to a hospital ward with a diagnosis of community-acquired pneumonia: A quasi-experimental study	Quasi experimentelle Studie mit Intervention ohne signifikanten Einfluss durch Audit und Feedback auf die Zeit bis zur Entlassung aus stationärem Aufenthalt.
Haas M et al. 2016 (27)	Effects of a Syndrome-Specific Antibiotic Stewardship Intervention for Inpatient Community-Acquired Pneumonia	Retrospektive Interventionsstudie mit Vorher-Nachher-Design mit Leitlinien zur klinischen Praxis und Empfehlung einer 5-Tages Antibiose mit Einsparung von Fluorchinolonen führt zu signifikanter Reduktion der Therapiedauer, Verordnung von Levofloxacin und verminderten Durchführungen von CT und Sputumkultur mit vergleichbarer Rate an Therapieversagen.
Almatar M et al. 2016 (28)	Clinical Pathway and Monthly Feedback Improve Adherence to Antibiotic Guideline Recommendations for Community-Acquired Pneumonia	Retrospektive Interventionsstudie mit klinischem Behandlungspfad und Schulung mit signifikantem Anstieg einer Leitlinien-konkordanten Therapie nach Intervention.
Tomczyk S et al. 2017 (29)	Antibiotic Prescribing for adults hospitalized in the etiology of Pneumonia in the Community Study	Prospektive Multicenter Beobachtungsstudie: Mehr als die Hälfte der Patienten mit Leitlinien-konkordanter Antibiose; wesentlicher Teil nicht empfohlener Substanzen (Vancomycin oder Piperacillin/Tazobactam). Besonders bei Risiko für HCAP, raschem Therapiebeginn und vorbestehender

		antibiotischer Therapie war die Wahrscheinlichkeit einer nicht leitliniengerechten Therapie größer.
Sakamoto Y et al. 2017 (30)	Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation	Retrospektive Beobachtungsstudie bei schweren ambulant erworbenen Pneumonien mit mechanischer Beatmung mit höherer 7-Tages Mortalität bei höherem Alter, mentaler Beeinträchtigung, niedrigerem systolischem Blutdruck, Malignom, CRP > 20 mg/dl oder Immunsuppression sowie Infiltration von mehr als 2/3 der Lunge. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren war Leitlinien-konkordante Therapie assoziiert mit einer signifikant niedrigeren 7-Tages Mortalität.
Viasus D et al. 2017 (31)	Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia.	Retrospektive Studie mit Deeskalation der Antibiotika als sichere und effektive Maßnahme inklusive Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer ohne vermehrte unerwünschte Nebenwirkungen oder Verschlechterung des klinischen Outcomes auch bei schwerer ambulant erworbener Pneumokokken Pneumonie.
Thiessen K et al. 2017 (32)	Assessing guideline-concordant prescribing for community acquired pneumonia	Retrospektiv Studie mit Konkordanz Betrachtung an ambulanten Patienten bezogen auf Dosis, Frequenz, Dauer und Applikationsweg mit suboptimaler Leitlinienkonkordanz und besonders rückläufiger Konkordanz in der Hochrisikogruppe.
Nie XM et al. 2018 (33)	Initial empiric antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in Chinese hospitals	Retrospektiv Registerstudie mit besserem Outcome unter leitliniengerechter Therapie: Berücksichtigung atypischer Erreger führt zu besserem Outcome mit geringerer Rate an Therapieversagen und kürzerem stationären Aufenthalt. Alter, Lungenkrebs und Verzicht auf antibiotische Substanzen gegen atypische Erreger stellten dabei Risikofaktoren für Therapieversagen dar.
Zhu L et al. 2018 (34)	Effects of a clinical pathway on antibiotic use in patients with community-acquired pneumonia: a multi-site study in China	Retrospektive Multicenter Studie mit klinischem Behandlungspfad zur ambulant erworbenen Pneumonie und Anstieg der Compliance bzgl. Zeit zur Erstgabe und Substanzwahl unter Verwendung des Behandlungspfad. Anstieg der Betalaktame und Makrolide.

Foolad F et al. 2018 (35)	A multicenter stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community-acquired pneumonia	Prospektive Multicenter Vorher-nachher Interventionsstudie: Reduktion Therapiedauer ohne Veränderung des klinischen Outcomes wie Mortalität, C. difficile oder Wiederaufnahme.
Gordon K et al. 2018 (36)	Impact of an antimicrobial stewardship program on outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to a tertiary community hospital	Retrospektive Monocenter Interventionsstudie nach Einführung eines ABS-Programms mit Reduktion des stationären Aufenthalts und der Therapietage und Veränderung des Therapieregimes hin zur Kombination mit Betlaktamantibiotika und Azithromycin ohne vermehrte unerwünschte Nebenwirkungen.
Han X. et al. 2018 (37)	Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia	Multicenter retrospektive Beobachtungsstudie mit Einfluss der Leitlinienkonkordanz auf die Mortalität. Besonders erhöhte Mortalität bei sehr alten Patienten, Komorbiditäten. Hoher Anteil an nicht Leitlinien-konformer Therapie mit einer Übertherapie bei Patienten ohne Pseudomonas Risiko und Untertherapie bei Intensivpatienten ohne die Abdeckung atypischer Erreger. Einfluss auf die Mortalität hatten Alter, Bettlägerigkeit, Herzinsuffizienz, Schweregrad, Blutzucker, Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung und Albumin.
Fally M et al. 2020 (38)	Improved treatment of community-acquired pneumonia through tailored interventions: Results from a controlled, multicenter quality improvement project	Prospektive offene kontrollierte Multicenter Interventionsstudie mit Verbesserung der Konkordanz bzgl. Erstantibiose innerhalb von 8 Stunden, vermehrter CURB65 Dokumentation und vermehrter Mikrobiologie der tiefen Atemwege.
O’Kelly B et al. 2020 (39)	An audit of community-acquired pneumonia antimicrobial compliance using an intervention bundle in an Irish hospital	Retrospektive Kohorten Studie mit post-interventioneller prospektiver Kohorte. Verbesserung der Leitlinienkonkordanz mit verkürzter Dauer der antibiotischen Therapie ohne Veränderung der Dauer des stationären Aufenthalts oder der Mortalität durch digitale und lokale Medien unter Verwendung des CURB-65-Index und vermehrter Anfertigung von Urin-AG-Tests.

1.6 Fragestellung der vorliegenden Studie

Primärer Endpunkt:

In der vorliegenden Studie (vorher-nachher Design) an einem Haus der Grund- und Regelversorgung wurde überprüft, inwiefern eine Intervention mittels Pocket für die Kitteltasche mit Hinweisen zur leitliniengerechten Antibiotikatherapie bei hospitalisierter ambulant erworbener Pneumonie tatsächlich zu einer Verbesserung der Antibiotikagabe im Sinne der Leitlinie führte. Eine Verbesserung liegt vor, wenn zumindest entsprechend der Risikobewertung nach Leitlinie (Version 2009) (3) die richtige Antibiotika-Substanzklasse und die entsprechende Applikation gewählt worden war. Die Nachhaltigkeit der Intervention wurde durch ein einjähriges follow up überprüft.

Sekundäre Endpunkte:

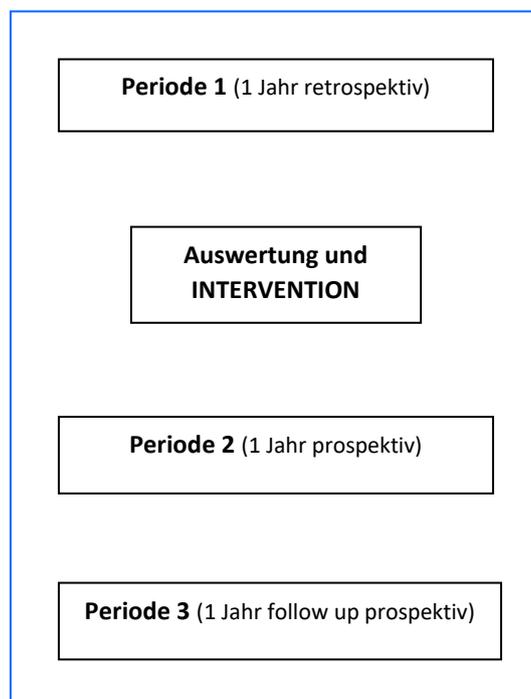
Neben der Verbesserung einer leitlinien-konformen Behandlung sollte untersucht werden, ob sich im Verlauf auch klinische Parameter (Liegezeiten, Mortalitäten) veränderten.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign der Interventionsstudie

Es handelte sich um eine retrospektive unkontrollierte Interventionsstudie mit einem Vorher-Nachher-Design (Kohortenstudie). Der Zeitraum der Studie von 01.01.2010 bis 30.11.2013 lässt sich wie in der folgenden Abbildung dargestellt in drei Phasen unterteilen.

Abbildung 1: Darstellung des Studiendesigns; es lässt sich in drei Phasen unterteilen: In der ersten Phase wurden retrospektiv die Daten aller Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie erfasst und ausgewertet. Nach Durchführung einer Intervention wurden prospektiv weiter alle Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie erfasst. In Periode 3 wurden über ein Jahr Patienten prospektiv im follow up erfasst.



In der ersten Phase der Studie wurden die Daten aller Patienten, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2010 mit einer ambulant erworbenen Pneumonie behandelt wurden retrospektiv anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst.

Nach einer ersten Auswertung fand im Oktober 2011 die Intervention in Form einer Fortbildung der behandelnden Ärzte der Klinik für Innere Medizin statt. Art und Umfang der Intervention sind unter Abschnitt 2.4 dargestellt. In der Folge wurden die Daten aller Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie über einen Zeitraum von einem Jahr direkt nach der Intervention vom

01.11.2011 bis 31.10.2012 gesammelt. Die dritte Phase umfasst ein weiteres Jahr im Sinne eines follow ups ohne erneute Intervention vom 01.12.2012 bis 30.11.2013.

2.2 Auswahl der Patienten

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden stationäre Patienten, die zwischen 01.01.2010 und 30.11.2013 in der Klinik für Innere Medizin des St. Joseph-Hospitals, Bremerhaven aufgrund einer leichten oder mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonie behandelt wurden.

Angelehnt an die S3-Leitlinien Version 2009 für ambulant erworbene Pneumonie wurden Patienten mit CRB65-Index von 0 bis 2 Punkten eingeschlossen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nachträglich ausgeschlossen wurden schwergradige ambulant-erworbene Pneumonien (CRB65-Index > 2 Punkte) mit Indikation für eine intensivmedizinische Überwachung oder Intensivtherapie: Dies umfasst Patienten mit einer akuten unteren Atemwegsinfektion mit oder ohne lokalem Auskultationsbefund mit Nachweis einer Konsolidierung im Röntgenbild des Thorax und Vorliegen von ≥ 1 Major-Kriterium des modifizierten ATS-Scores oder dem Vorliegen von ≥ 2 Minor-Kriterien des modifizierten ATS-Scores.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Abwehrschwäche. Dies umfasste Patienten mit primären oder sekundären Immundefekten nach Organtransplantation, bestehender Neutropenie < 1.0/nl, HIV-Infektion, hämatologischen Systemerkrankungen bzw. unter medikamentöser Immunsuppression. Ebenfalls ausgenommen wurden Patienten mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose. Weiter wurden Patienten mit akut infektexazerbierter COPD und konsekutiver antibiotischer Therapie bei Fehlen einer Konsolidierung ebenfalls nicht berücksichtigt.

Folgend sind in Tabelle 4 die ausgeschlossenen ICD-10-Codes dargestellt.

Tabelle 4: Exkludierte Diagnosen des ICD-10-Codes J18.

U69.00!	Vorliegen einer im Krankenhaus erworbenen und vollstationär behandelten Pneumonie bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter)
J85.1	Abszess der Lunge mit Pneumonie
J70.2-4	Arzneimittelinduzierte interstitielle Lungenkrankheiten
O89.0	Aspirationspneumonie: bei Anästhesie: im Wochenbett
O29.0	Aspirationspneumonie: bei Anästhesie: während der Schwangerschaft
O74.0	Aspirationspneumonie: bei Anästhesie: während der Wehentätigkeit und bei der Entbindung
P24.9	Aspirationspneumonie: beim Neugeborenen
J69.-	Aspirationspneumonie: durch feste und flüssige Substanzen
J69.0	Aspirationspneumonie: o.n.A.
P23.9	Pneumonie: angeboren
J67-J70	Pneumonie: durch exogene Substanzen
J84.1	Pneumonie: gewöhnlich interstitiell
J84.9	Pneumonie: interstitiell o.n.A.
J69.1	Pneumonie: Lipid-
J21.-	Bronchiolitis

2.3 Datenerhebung und Patientenkollektiv

Die Patientenerhebung wurde unter Zuhilfenahme der DRG „J18.- Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet“, durchgeführt. Enthalten sind hier die ICD-10-Codes der Tabelle 5.

Tabelle 5: DRGs „J18.- Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet“, die in der Datenerhebung berücksichtigt wurden.

J18.0	Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet
J18.1	Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet
J18.2	Hypostatische Pneumonie, nicht näher bezeichnet
J18.8	Sonstige Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet
J18.9	Pneumonie, nicht näher bezeichnet

Alle Patienten, bei denen die entsprechende DRG J18. als Haupt- oder Nebendiagnose in der Kodierung vorkam wurden in Listen erfasst.

Anhand der digitalisierten Patientenakte wurde jeder Patient bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt.

Bei Einschluss in die Studie wurde für jeden Patienten ein standardisierter Auswertebogen („Case Record Form“, dargestellt unter 6.4 in den Anlagen) angelegt.

Der Auswertebogen war im Vorfeld mit Hilfe der S3-Leitlinien „Ambulant erworbene Pneumonie“ (Version 2009) (3) entwickelt worden. Es wurden die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien während des stationären Aufenthaltes abgefragt.

2.3.1 Demographische Daten und klinischer Verlauf

Dokumentiert wurden Alter und Geschlecht der Patienten. Im Hinblick auf den klinischen Verlauf wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, eine Intensivpflichtigkeit und die Krankenhausmortalität erfasst.

2.3.2 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren wurden erfasst eine antibiotische Vortherapie innerhalb der letzten 3 Monate vor Vorstellung mit ambulant erworbener Pneumonie, Bewohner von Alten und Pflegeheimen im Sinne einer HCAP („Health care-associated pneumonia“). Weiter wurden bestehende Vorerkrankungen dokumentiert. Hier werden die Risikofaktoren Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Z.n. Apoplex mit neurologischen Residuen erfasst.

2.3.3 Antibiotikaauswahl

Neben der Erhebung der demographischen Daten und der Risikoprofile sollte über den Fragebogen die S3-Leitlinienkonkordanz der antiinfektiven Therapie und die Therapiesicherheit beurteilt werden.

Als Kriterien für die Konkordanz wurden die primäre Wahl der Substanz aus der jeweiligen Antibiotikaklasse (ggf. auch Kombinationsbehandlungen) und die Art der Applikation (oral / parenteral) festgelegt. Weiterhin wurde erfasst wie lange eine Antibiotikatherapie durchgeführt wurde, ob ein Therapiewechsel stattgefunden hatte, bzw. von parenteraler auf orale Applikation eines Antibiotikums umgestellt wurde (Sequenztherapie). Als konkordant mit der S3-Leitlinie wurde festgelegt, wenn sowohl die Auswahl der Substanz zum Schweregrad der Pneumonie passte als auch die empfohlene Applikationsart den Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie (6.4, Anlage 2) entsprachen. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden Mortalität und Liegezeiten ausgewertet.

Es wurden Einzelsubstanzen zu Antibiotikagruppen zusammengefasst.

Hierbei umfasste die Gruppe der Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren (Amino/BLI) Ampicillin/Sulbactam sowie Amoxicillin/Clavulansäure, die Gruppe der Flurochinolone (Chin) Moxifloxacin und Levofloxacin. In der Gruppe der Cephalosporine (Cef) wurden aus Gruppe 2 und 3a Cefuroxim, Ceftriaxon und Cefotaxim zusammengefasst. In der Gruppe der Breitspektrum Penicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren (Pip/BLI) war Piperacillin/Tazobactam der verabreichte Vertreter. Zu den Makroliden (Makro) gehörten Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin. Unter „Sonstige“ wurden Tetracycline wie Doxycyclin oder Carbapeneme und andere Antibiotika erfasst.

2.4 Intervention

Die Intervention erfolgte nach Auswertung der in Periode 1 der Studie retrospektiv erhobenen Daten.

Im Oktober 2011 wurde sie in Form einer Fortbildungsveranstaltung für alle Ärzte der internistischen Klinik durchgeführt.

Die Fortbildung im Rahmen der Intervention bestand inhaltlich aus drei Teilen:

Im ersten Teil wurden die S3-Leitlinien 2009 (3) für ambulant erworbene Pneumonien vorgestellt.

Im zweiten Teil wurde ein Überblick über die in Periode 1 erhobenen Daten mit der entsprechenden Auswertung und Beurteilung der Therapiequalität in diesem Zeitraum gegeben.

Im dritten Teil wurde ein laminiertes Pocket für die Kitteltasche (Abbildung 2) erklärt und ausgehändigt. Das Pocket sollte zukünftig als Entscheidungshilfe zur richtigen Substanzwahl und Applikationsart gemäß der korrekten Risikostratifizierung dienen und hierfür entsprechend des gewählten Formats für die Kitteltasche jederzeit verfügbar sein.

Auf der Vorderseite des Pocket hilft die Abbildung des CRB65-Scores und der Risikofaktoren dem Anwender bei der schnellen Einteilung der ambulant erworbenen Pneumonie (leicht, mittelschwer oder schwer) und des Risikoprofils.

Auf der Rückseite konnte dann gemäß der erfolgten Einteilung die leitlinienkonforme Antibiotikatherapie (Substanzwahl, Applikationsart und Dauer) abgelesen werden.

Abbildung 2: Pocket für Kitteltasche mit Risikostratifizierung nach CRB65-Score, Risikofaktoren, Substanzwahl und Applikationsart der kalkulierten Initialtherapie.

S3-Therapieempfehlung für ambulant erworbene Pneumonie (CAP)	Risikostratifizierung der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP)										
<p>1. Leichtgradige CAP (15 % der Fälle) CRB65 = 0 Punkte / keine Risikofaktoren AB-Therapie (oral), 5 – 7 Tage: - Aminopenicillin - Makrolid (Clarithromycin ua.) - Doxycyclin</p> <p>CRB65 = 0 Punkte / Risikofaktoren AB-Therapie (oral), 5 – 7 Tage: - Amoxicillin/Clavulansäure oder Sultamicillin - Chinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin)</p> <p>2. Mittelschwere CAP (73% der Fälle!!) CRB65 = 1 – 2 Punkte AB-Therapie (primär iv.), 5 – 7 Tage: - β-Lactame (Amp.-Sulbact., Cefuroxim, Ceftriaxon / Cefotax.) +/- Makrolid - Chinolone (Levofloxacin, Moxifloxacin) - Carbapeneme ! (V.a. ESBL / AB-Vortherapie !)</p> <p>Wichtig !! Kein Einsatz von Piperacillin</p>	<p>1. CRB65-Score:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CRB65-Score</th> <th>Punkte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Atemfrequenz > 30/min.</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Diastol. RR < 60 mmHg /systol. < 90 mmHg</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Bewusstseinstörung</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Alter > 65 J.</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>2. Risikofaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pflege-/Altenheim - Antibiotika-Vortherapie innerhalb von 3 Monaten - Herzinsuffizienz - Niereninsuffizienz - Leberzirrhose - Zn. Apoplex <p>Bei Rückfragen: PD Dr. Ambrosch Tel. 539</p>	CRB65-Score	Punkte	Atemfrequenz > 30/min.	1	Diastol. RR < 60 mmHg /systol. < 90 mmHg	1	Bewusstseinstörung	1	Alter > 65 J.	1
CRB65-Score	Punkte										
Atemfrequenz > 30/min.	1										
Diastol. RR < 60 mmHg /systol. < 90 mmHg	1										
Bewusstseinstörung	1										
Alter > 65 J.	1										

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 21 (SPSS, Chicago, USA) und der frei zugänglichen Statistiksoftware R (Version 3.6.1).

Jeder Patient wurde hinsichtlich der leitlinienkonformen Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie beurteilt. Als Kriterium hierfür war die primäre Auswahl der Antibiotikasubstanz und Applikationsart festgelegt worden. Zusätzlich sollten Unterschiede im Einsatz der einzelnen Antibiotikaklassen in den unterschiedlichen Zeiträumen abgebildet werden. Hierfür wurden die Antibiotikaepisoden der eingesetzten Antibiotikaklassen bezogen auf alle Antibiotikaepisoden pro Studienperiode berechnet.

Für alle übrigen erhobenen Daten wurden getrennt für jede Studienperiode Mittelwerte mit Standardabweichung erhoben. Der Vergleich der Daten zwischen den unterschiedlichen Zeiträumen erfolgte via Chi-Quadrat-Test (chi²-Test), vereinzelt wurde eine post-hoc Analyse nach Bonferroni durchgeführt. In der Regressionsanalyse wurden unterschiedliche Einflussfaktoren der Krankenhausmortalität auf ihre Signifikanz untersucht.

2.6 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde der Ethikkommission der Bremer Ärztekammer vorgelegt und durch diese genehmigt.

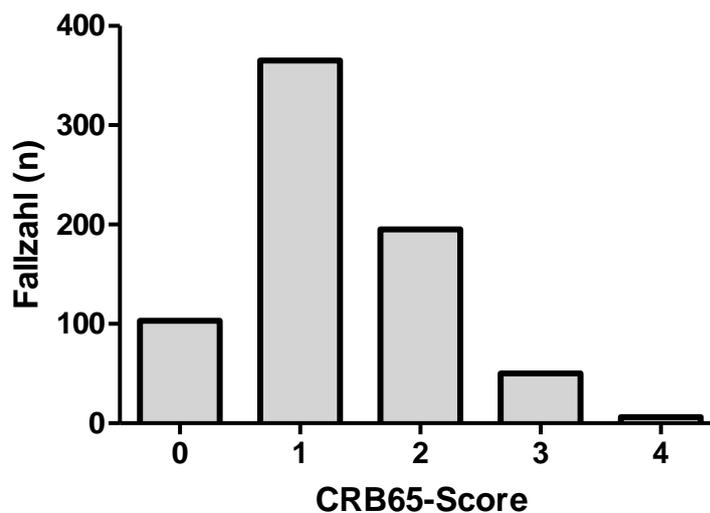
3. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 30.11.2013 wurden entsprechend der genannten Einschlusskriterien Daten von insgesamt 719 Patienten gemäß CRB65-Score in leichte, mittelschwere und schwere ambulant erworbene Pneumonie klassifiziert (Abbildung 3). Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit schwerer Pneumonie ($n = 56$) während der drei Beobachtungszeiträume wurden im weiteren Verlauf der Auswertung nur Patienten mit leichter ($n = 103$) und mittelschwerer Pneumonie ($n = 560$) betrachtet.

Table 6: Pneumonie Schweregrad bei Aufnahme anhand des CRB65-Scores.

CRB65 Risikoklasse	Anzahl [n]	Anteil [%]
1 (CRB65 = 0)	103	14,33
2 (CRB65 = 1, 2)	560	77,89
3 (CRB65 = 3,4)	56	7,79

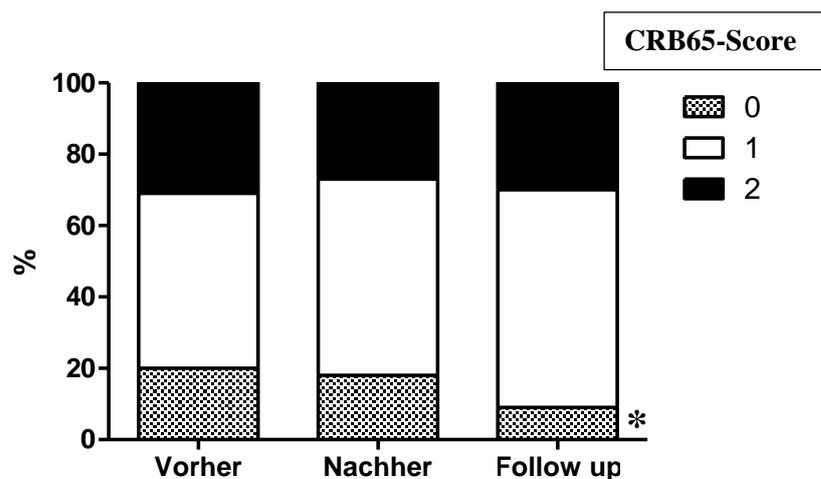
Abbildung 3: Übersicht über gesamte Anzahl erfasster Patienten nach CRB65-Score in allen Zeiträumen mit ambulant erworbener Pneumonie ($n = 719$).



3.1 Schweregradeinteilung gemäß CRB65-Score im Beobachtungsverlauf

Von den insgesamt 663 ausgewerteten Patienten mit Pneumonie (vor Intervention n = 218 / nach Intervention n = 207 / follow up n = 238) wurden 103 Patienten mit einem CRB65-Score von 0 Punkten (leichte Pneumonie), bzw. n = 365 und n = 195 Patienten mit 1 bzw. 2 Punkten klassifiziert (mittelschwere Pneumonie). Im Verlauf der Untersuchung erhöhte sich der Anteil von mittelschweren Pneumonien mit einem CRB65-Score von 1 signifikant von 49,3 % vor Intervention auf 61,1 % im follow up ($p = 0.02$). Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Patienten gemäß CRB65-Score für leichte und mittelschwere Pneumonie für die drei Beobachtungszeiträume.

Abbildung 4: Verteilung der Patienten mit leichter und mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie (gesamt n = 663) gemäß CRB65-Score von 0, 1 oder 2 vor und nach Intervention sowie im follow up (der Anteil an leichten Pneumonien war im follow up signifikant geringer im Vergleich zum Zeitpunkt vor Intervention (* $p = 0.006$)).



3.2 Demographische / klinische Daten und Risikoprofil

3.2.1 Alter und Geschlechterverteilung

Das mittlere Alter der Patienten, die vor Intervention in die Studie eingeschlossen wurden (218 Patienten), betrug 72,9 Jahre. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt, der älteste Patient war 100 Jahre alt. Im ersten Jahr nach Intervention wurden Daten von 207 Patienten ausgewertet. Diese waren im Mittel 74,2 Jahre alt. Der jüngste Patient war 20 Jahre alt, der älteste Patient 101 Jahre alt. Die 238 Patienten, welche im follow up erfasst wurden, waren dagegen im Mittel 77,6 Jahre

alt. Der jüngste Patient war 32 Jahre alt, der älteste Patient 100 Jahre alt (Tabelle 7). Das Alter der Patienten im follow up war signifikant höher als vor ($p = 0.002$) und nach Intervention ($p = 0.035$). Betrachtet man die Patienten im Zeitraum vor bzw. nach Intervention bestand hier bezogen auf das Alter kein signifikanter Unterschied. Im Jahr vor der Intervention und in den beiden folgenden Vergleichsperioden war der Anteil an Männern und Frauen vergleichbar (Tabelle 7).

Der Anteil der Patienten mit definierten Risikofaktoren (mindestens ein Risikofaktor) nahm im Verlauf der Studie zu und lag nach Intervention und im follow up mit jeweils 50 % signifikant höher als vor Intervention ($p = 0.019$ bzw. 0.017).

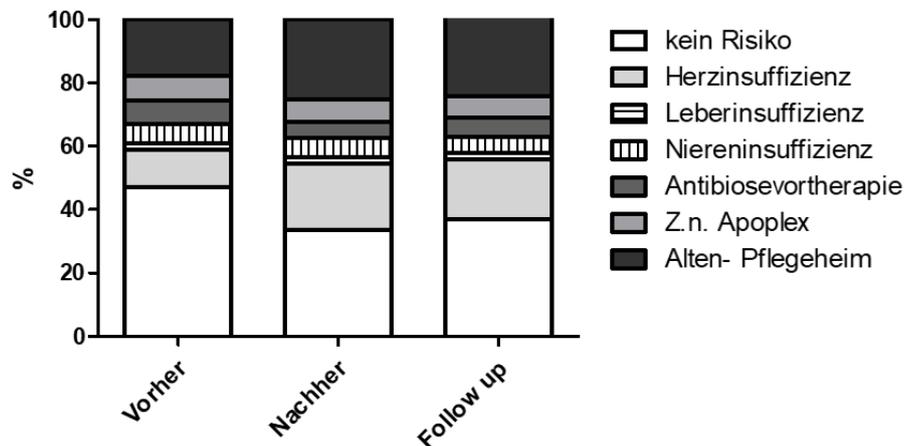
Abbildung 5 zeigt die differenzierte Verteilung der definierten Risikofaktoren bei den untersuchten Patienten der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume (aufgrund von Mehrfachnennungen abweichende Darstellung von Tabelle 6). Am häufigsten wurden hier das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und Unterbringung in einem Alten- oder Pflegeheim dokumentiert, auch Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Z.n. Apoplex und antibiotische Vortherapie wurden als Risikofaktoren erfasst. Bezüglich des Anteils an COPD-Komorbidität, beatmungspflichtiger Patienten oder Patienten mit intensivmedizinischem Behandlungsbedarf ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten mit Häufigkeiten an Risikofaktoren und Notwendigkeit einer Intensivtherapie oder Beatmung.

	Vor Intervention n = 218	Nach Intervention n = 207	follow up n = 238	chi2-Test
Alter [Jahre] ± Std	72,9 ± 14,9	74,2 ± 16,4	77,6 ± 12,1	0.002
Geschlechterverteilung (m/w)	107 / 111	100 / 107	134 / 104	0.169
Risikofaktoren (%)	84 (39)	104 (50)	119 (50)	0.019
COPD (%)	49 (22)	47 (23)	49 (21)	n.s.
Intensivtherapie (%)	20 (9,2)	26 (12,6)	28 (11,8)	n.s.
Beatmete Patienten	0	0	0	

n = Anzahl der Patienten in den Beobachtungszeiträumen, *Std* = Standardabweichung

Abbildung 5: Übersicht über die Verteilung (%) der Risikofaktoren bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Pneumonie während der drei Beobachtungszeiträume. Bei der Auswertung wurden auch Mehrfachnennungen von Risikofaktoren eines einzelnen Patienten berücksichtigt.



3.2.2 Diagnosestellung

Die Diagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie wurde bei klinischem Verdacht mittels radiologischer und mikrobiologischer Befunde gestellt. Das Auftreten einer Konsolidierung im Röntgen-Thorax (Erst- oder Zweiuntersuchung) und klinische Symptome wie Husten, purulenter Auswurf, Fieber oder pathologischer Lungenauskultationsbefund führten zur Diagnose Pneumonie.

3.2.2.1 Radiologische Diagnostik

Im Bereich der diagnostischen Bildgebung gab es weder beim Anteil der durchgeführten Röntgen-Thorax-Untersuchung, noch bei Konsolidierungs-Nachweisen signifikante Unterschiede zwischen den drei Beobachtungszeiträumen. Vor der Intervention lag der Anteil der Patienten, bei denen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchgeführt wurde mit 98 % so hoch wie in den beiden Vergleichszeiträumen. Der Anteil der Patienten mit nachgewiesener Konsolidierung in der primären Röntgen-Thorax-Untersuchung (Erstuntersuchung) lag zwischen 79 % im Jahr vor Intervention und 81 % im follow up Jahr (Tabelle 8). Vor Intervention wurde bei 213 Patienten ein Röntgenthorax angefertigt, jedoch nur bei 212 Patienten der Befund schriftlich oder elektronisch dokumentiert, so dass sich hieraus der prozentuale Anteil von Konsolidierungs-Nachweisen ergab.

Tabelle 8: Rate an Röntgen-Thorax Untersuchungen und Nachweis von Konsolidierungen in der primären Röntgen-Thorax-Untersuchung bezogen auf die durchgeführten Untersuchungen während der drei Beobachtungszeiträume. Vor Intervention Durchführung eines Röntgen-Thorax ohne dokumentieren Befund.

Variablen	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Röntgen-Thorax % (n)	98 (213)	98 (203)	97 (231)	n.s.
Konsolidierungen % (n)	79 (169/212)	79 (160/203)	81 (187/231)	n.s.

Angabe der Patientenzahl n, Rate in Prozent

3.2.2.2 Mikrobiologische Diagnostik

Es wurde der Anteil der Patienten untersucht, bei denen Sputum-Untersuchung, Blutkulturen und Legionellen-Antigenbestimmung im Urin durchgeführt wurden (Tabelle 9): Der Anteil der Patienten, bei denen eine oder mehrere der genannten mikrobiologischen Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik zum Einsatz kamen, lag im Jahr vor Intervention bei 51 %. In den beiden Folgejahren sank der Anteil auf 40 % bzw. 42 % im follow up Zeitraum, wobei die Unterschiede jedoch nicht signifikant ($p = 0.063$) waren.

Der Anteil an Patienten mit mikrobiologischen Sputum-Untersuchungen lag in allen drei Beobachtungszeiträumen ähnlich hoch und zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.148$). Der Anteil an Patienten, bei denen Legionellen-Antigen-Untersuchungen im Urin durchgeführt wurden, war in allen drei Beobachtungszeiträumen vergleichbar unter 5 %.

Im Jahr vor der Intervention wurden bei 45 % ($n = 97$) aller Patienten Blutkulturen entnommen, von denen 15 % positiv waren. Im Folgejahr sank der Anteil der Patienten mit entnommenen Blutkulturen signifikant auf 29 % nach Intervention ($p = 0.002$) bzw. 35 % im follow up ($p = 0.055$).

Der Anteil positiver Blutkulturen stieg jedoch mit abnehmender Gesamtzahl entnommener Blutkulturen im Verlauf von 15 % (vor Intervention) auf 31 % (follow up) signifikant an ($p = 0.041$).

Tabelle 9: Anteil an entnommener mikrobiologischer Diagnostik inklusive möglicher Mehrfachnennungen; es zeigt sich der Anteil an allen entnommenen Blutkulturen mit einem signifikanten Rückgang, während es zu einem signifikanten Anstieg der Rate an positiven Blutkulturen kommt.

Variablen	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Mikrobiologie % (n)	51 (110)	40 (82)	42 (101)	0.063
Blutkulturen % (n)	45 (97)	29 (60)	35 (84)	0.050*
positive % (n)	15 (15/97)	27 (16/60)	31 (26/84)	0.041**
Sputum % (n)	9,6 (21)	15,9 (33)	2,6 (30)	0.148
Legionellen-Antigen im Urin % (n)	3,2 (7)	2,9 (6)	0,4 (2)	0.179

n = Anzahl der Patienten in den Beobachtungszeiträumen, Angaben des Anteils in Prozent; Angabe der signifikanten Veränderung bei der Rate an entnommenen Blutkulturen sowie bei dem Anstieg der Rate an Positivität***

3.3 Leitlinienkonkordanz und antibiotische Therapie vor und nach der Intervention

Zur Beurteilung der **Leitlinienkonkordanz** gehörten neben der Wahl der Antibiotikasubstanz auch die Applikationsart und ggf. ein Therapiewechsel um ein leitlinienkonformes Vorgehen zu definieren (Definition s. auch Methodenteil 2.3.3, 6.4 Anlage 2). Ausgewertet wurden die Art und die Dauer der Therapie.

3.3.1 Leitlinienkonkordanz

Im Studienzeitraum wurden insgesamt 663 Patienten mit der Diagnose ambulant erworbenen Pneumonie leichten oder mittleren Schweregrades eingeschlossen. Insgesamt über alle Studienzeitpunkte gesehen wurden von diesen Patienten 364 Patienten (54,90 %) leitlinienkonform behandelt. Eine leitlinienkonforme Therapie erhielten vor allem Patienten mit mittelschwerer Pneumonie (61,43 %), während nur 19,42 % der Patienten mit leichter Pneumonie entsprechend der S3 Leitlinie behandelt wurden.

Bei den leichtgradigen Pneumonien zeigte sich nach Intervention ein Trend hin zu mehr leitlinienkonformer Therapie, welcher statistisch jedoch nicht signifikant war ($p = 0.133$).

Die Behandlung mittelschwerer Pneumonien war vor Intervention nur in 43,68 % leitlinienkonform, während nach Intervention 72,19 % und im follow up 67,28 % der Patienten leitliniengerecht therapiert wurden, was einem statistisch signifikanten Anstieg (vor Intervention vs. nach Intervention bzw. gegenüber dem Follow up: Jeweils $p < 0.001$) entsprach.

Tabelle 10: Leitlinienkonkordanz bzgl. der primären Substanzwahl zur antibiotischen Therapie gemäß S3 Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie bei leichten und mittelschweren Pneumonien.

	Vor Intervention (n = 218)	Nach Intervention (n = 207)	follow up (n = 238)	Alle Zeitpunkte	chi2-Test
Leichte Pneumonien % (n)	11,36 (5)	28,95 (11)	19,05 (4)	19,42 (20)	0.133
Mittelschwere Pneumonien % (n)	43,68 (76)	72,19 (122)	67,28 (146)	61,43 (344)	< 0.001
Leichte und mittelschwere Pneumonien % (n)	37,16 (81)	64,25 (133)	63,03 (150)	54,90 (364)	< 0.001

n = Anzahl der Patienten in den Beobachtungszeiträumen, Angaben des Anteils an leitlinienkonformer Therapie in Prozent

Abbildung 6: Leitlinienkonkordanz bei **leichten** Pneumonien vor Intervention, nach Intervention und im follow up mit Anstieg der Konkordanz ohne statistische Signifikanz ($p = 0.133$).

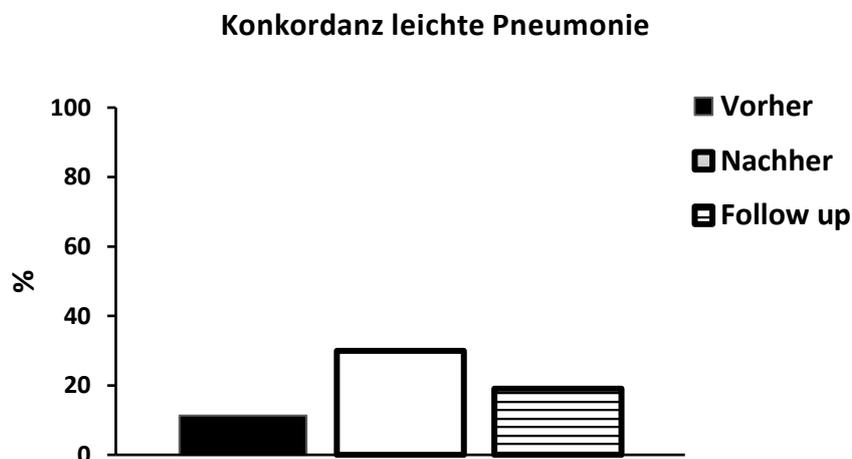
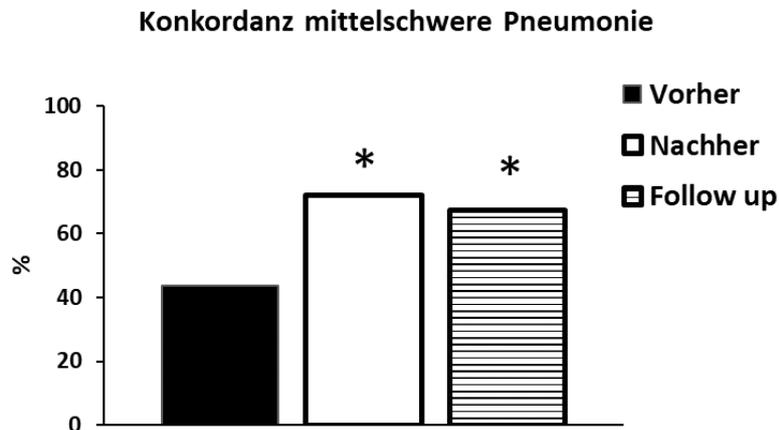


Abbildung 7: Leitlinienkonkordanz bei **mittelschweren** Pneumonien vor Intervention, nach Intervention und im follow up mit statistisch signifikanter Zunahme der leitlinienkonformen Therapie nach Intervention und im follow up (gegenüber vor Intervention jeweils * $p < 0.001$).



3.3.2 Art und Dauer der Therapie

In Hinsicht auf die Wahl von Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung der leichten oder mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonie gab es signifikante Unterschiede zwischen den drei Studienperioden ($p < 0.001$).

Direkt nach der Intervention kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg der anteiligen Monotherapien von 38,5 % vor Intervention auf 41,5 % nach Intervention. Im follow up Jahr lag die Rate an Monotherapien vs. Kombinationstherapien bei 21,4 % und war damit signifikant niedriger als vor Intervention ($p < 0.001$) oder nach Intervention ($p < 0.001$). Als Kombinationstherapie galt die Hinzunahme einer Substanz aus einer anderen Substanzklasse, fixe Kombinationen wie etwa Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitoren wurden nicht als Kombinationstherapie gewertet.

Die Dauer der Monotherapie wies in allen drei Studienzeiträumen keine Unterschiede auf (in Tabelle nicht gezeigt).

Die Dauer der Kombinationstherapie stieg in den beiden Jahren nach Intervention signifikant an ($p = 0.008$) verglichen mit vor Intervention von 6,60 Tagen auf 7,76 Tage nach Intervention ($p = 0.011$) und 7,28 Tage im follow up ($p = 0.046$). Zwischen dem Zeitraum nach Intervention und follow up bestand kein Unterschied in der Dauer der Kombinationstherapie.

Table 11: Art und Dauer der Antibiotikatherapie mit signifikanter Abnahme (*) der Monotherapien zu Gunsten von Kombinationstherapien (Anzahl Patienten). Anteil der Patienten mit antibiotischer Monotherapie; Verlängerte Dauer der Kombinationstherapien (Tage).

Variablen	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Monotherapie/ Kombinationstherapie n/n	84/134	86/121	51/187	<0.001*
Anteil an Monotherapien %	38,5	41,5	21,4	<0.001*
Dauer Kombinationstherapie Tage (Std)	6,60 (3.06)	7,76 (3.65)	7,28 (3.28)	0.008 **

n: Anzahl der Patienten, *Std*: Standardabweichung

3.3.3 Applikationsart und Therapiewechsel

In den beiden Jahren nach Intervention sank der Anteil der Patienten, bei denen im Rahmen der Pneumonietherapie eine Sequenztherapie (Wechsel von intravenöser Therapie zu oraler Applikation) durchgeführt wurde von anfänglich 41 % deutlich auf 24 % im follow up-Jahr ($p < 0.001$). Auch zwischen den Zeiträumen vor Intervention und nach Intervention kam es zu einer signifikanten Abnahme der Sequenztherapien ($p = 0.026$). Zwischen dem Zeitraum nach Intervention und des follow up bestand keine signifikante Änderung ($p = 0.108$).

Die Dauer der parenteralen Therapie mit ca. 6 Tagen war in alle drei Studienzeiträumen nicht signifikant unterschiedlich.

Bei 26 % der behandelten Patienten kam es im Jahr vor der Intervention im Verlauf der Behandlung zu einem Therapiewechsel. In den Folgejahren kam es hier zu keiner signifikanten Änderung. Die Rate der Therapiewechsel blieb mit 33 % im Jahr nach der Intervention und 26 % im follow up-Jahr annähernd gleich hoch ($p = 0.179$).

Table 12: Dauer der parenteralen Applikation der antibiotischen Therapie, Anzahl an Patienten (Anteil %) mit Sequenztherapie / bzw. Therapiewechsel im Verlauf.

Variablen	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Dauer parenteraler Therapie Tage (Std)	5,65 (3.47)	6,13 (3.45)	6,25 (3.56)	n.s.
Sequenztherapie n (%)	89 (41)	63 (30)	56 (24)	< 0.001*
Therapiewechsel n (%)	56 (26)	68 (33)	62 (26)	0.179

n Anzahl der Patienten, *Std*: Standardabweichung

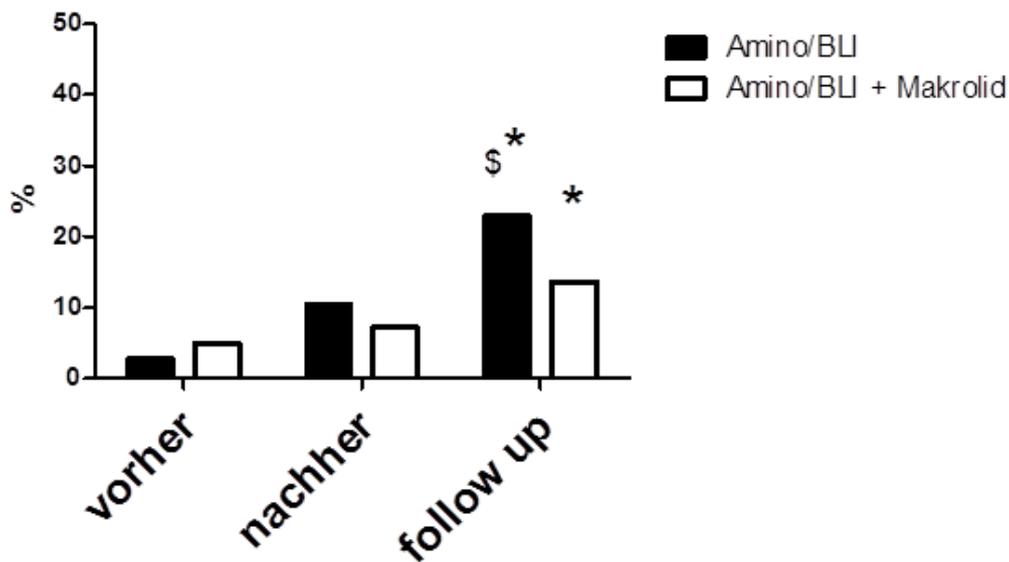
3.3.4 Antibiotikasubstanz

Bezüglich der Substanzklassen der Antibiotika in der First-Line Therapie – also der Therapie bei Diagnosestellung – zeigten sich unterschiedliche Entwicklungen. Betrachtet wurden jeweils die Wirkstoffgruppen als Monotherapie oder in Kombinationstherapie mit der Gabe eines Makrolids.

Bei der Substanzwahl zeigte sich im Verlauf der Studie eine signifikante Zunahme des Einsatzes von Aminopenicillinen/BLI als Monotherapie von 6 (2,75 %) auf 55 (22,92 %, * $p < 0.001$) und ebenso in Kombination mit Makroliden (* $p = 0.049$) zwischen dem Anteil vor Intervention (vorher) und dem Anteil im follow up von 11 (5,05 %) auf 33 (13,75 %) therapierte Patienten.

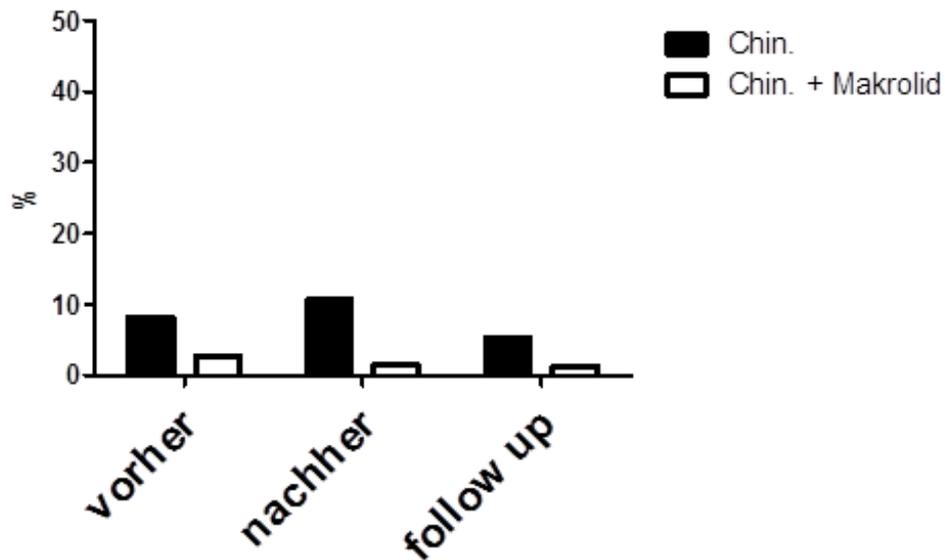
Darüber hinaus waren die Anwendungsraten nach Intervention (nachher) mit 22 (10,58 %) Patienten welche mittels Aminopenicillinen/BLI behandelt wurden gegenüber dem follow up signifikant unterschiedlich bezüglich der Monotherapie aus dieser Substanzklasse ($p = 0.005$). Zwar zeigte sich dies auch als Trend in der Kombinationstherapie von Aminopenicillinen/BLI mit einem Makrolid, mit welcher nach Intervention (nachher) 15 Patienten (7,21 %) und im follow up 33 Patienten (13,75 %) behandelt wurden, dies war aber keine statistisch signifikante Zunahme.

Abbildung 8: Entwicklung des Anteils der Aminopenicilline / Betalaktamase-Inhibitoren (Amino/BLI) als Monotherapie (schwarze Balken) oder in Kombination mit einem Makrolid (weiße Balken) während der drei Untersuchungszeiträume: Insbesondere im follow up kam es zu einer signifikanten Zunahme des Einsatzes von Aminopenicillinen/BLI als Monotherapie (follow up vs. vor Intervention $*p < 0.001$) bzw. in Kombinationen mit Makroliden (follow up vs. vor Intervention $*p = 0.049$). Signifikante Zunahme nach Intervention hin zum follow up der Monotherapien mit Aminopenicillin/BLI ($\$ p = 0.005$).



Der Einsatz von Chinolonen alleine oder in Kombination mit Makroliden zeigte im Verlauf der Studie keine signifikante Veränderung. Initial wurde 18-mal ein Chinolon als Monotherapie ausgewählt (8,26 %), im follow up 13-mal was 5,42 % aller Patienten entsprach. Eine Kombinationstherapie wurden vor Intervention bei 6 Patienten (2,75 %) mit einem Chinolon und Makrolid durchgeführt, im follow up bei 3 Patienten (1,25 %).

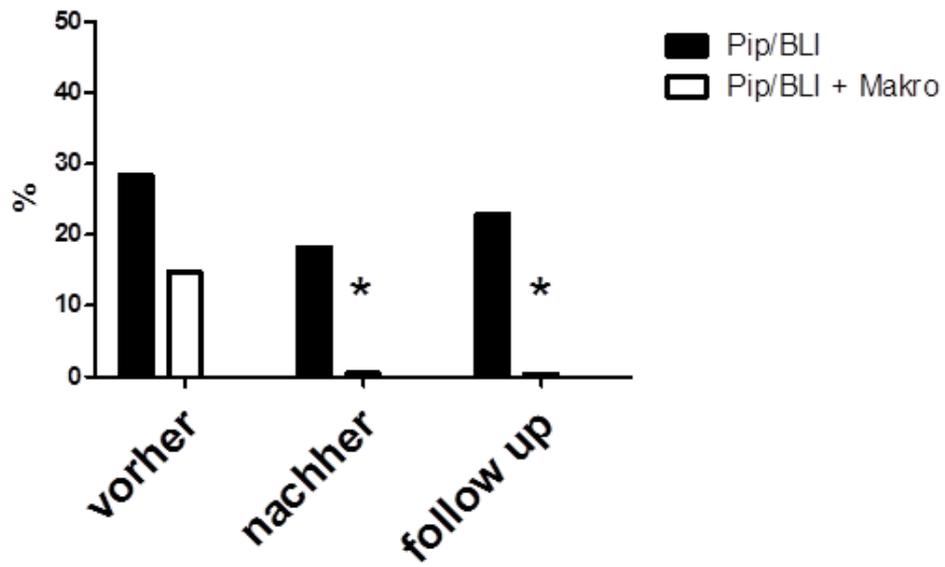
Abbildung 9: Entwicklung des Anteils der Chinolone (Chin.) als Monotherapie (schwarze Balken) oder in Kombination mit einem Makrolid (weiße Balken). Dargestellt werden die drei Zeiträume vor Intervention = vorher, nach Intervention = nachher, follow up.



Bezüglich der Verwendung des Breitspektrumpenicillins Piperacillin mit Betalaktamase-Inhibitoren (Pip/BLI) kam es im Verlauf der Beobachtungsstudie in der Monotherapie zu keiner signifikanten Änderung (62 Patienten (28,44 %) vor Intervention, 55 Patienten (22,92 %) im follow up).

Hingegen kam es zum hochsignifikanten Abfall des Einsatzes von Breitspektrumpenicillinen/ Betalaktamase-Inhibitor in Kombination mit Makroliden von n = 32 mit dieser Kombination behandelten Patienten – dies entspricht einem Anteil von 14,68 % vor Intervention – sowohl nach Intervention auf 4,81 % ($p < 0.001$) als auch im Zeitraum des follow ups mit 4,17 % ($p < 0.001$) auf jeweils einen einzigen mit dieser Kombination antibiotisch behandelten Patient aus der Gruppe der leichten und mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonien.

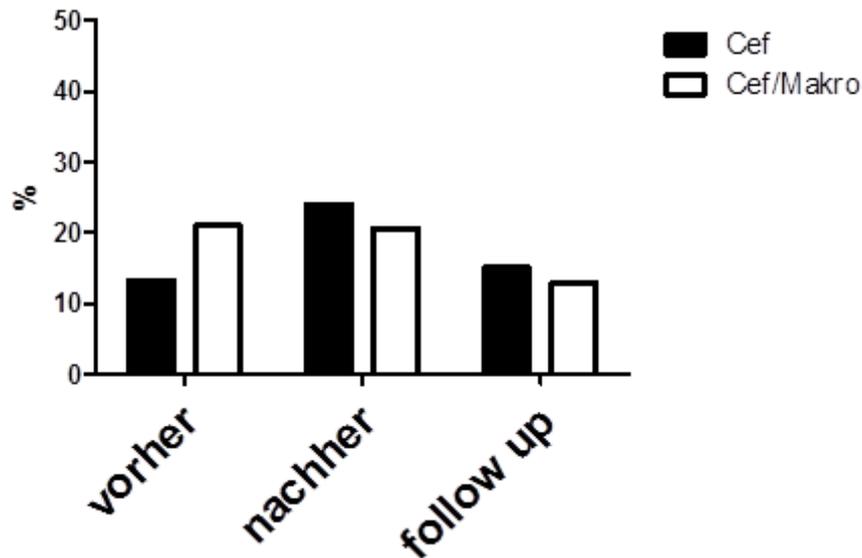
Abbildung 10: Entwicklung des Anteils des Breitspektrumaminopenicillins Piperacillin mit Betalaktamase-Inhibitoren (Pip/BLI) als Monotherapie (schwarze Balken) oder in Kombination mit einem Makrolid (weiße Balken). Dargestellt werden die drei Zeiträume vor Intervention = vorher, nach Intervention = nachher, follow up. * = Darstellung der signifikanten Abnahme von Breitspektrumpenicillin/Betalaktamase-Inhibitoren in der Kombination mit Makrolid ($p < 0.001$).



Der Anteil der verwendeten Cephalosporine im Verlauf der Beobachtung zeigte sich konstant ohne signifikante Änderungen der Anwendungsraten. Vor Intervention wurde 29 Patienten (13,30 %), nach Intervention 50 (24,04 %) und im follow up 36 Patienten (15,00 %) primär mit einer Cephalosporin-Monotherapie behandelt.

Cephalosporine in Kombination mit einem Makrolid wurde bei 46 Patienten (21,10 %) vor Intervention, 43 Patienten (20,67 %) nach Intervention und 31 Patienten (12,92 %) im follow up in der Primärtherapie eingesetzt, was einer Tendenz jedoch keiner signifikanten Abnahme in der Verwendung der Kombination aus Makroliden mit Cephalosporinen entsprach.

Abbildung 11: Entwicklung des Anteils der Cephalosporine (Cef) als Monotherapie oder in Kombination mit einem Makrolid. Dargestellt werden die drei Zeiträume vor Intervention = vorher, nach Intervention = nachher, follow up.



3.4 Sicherheit und Mortalität vor und nach der Intervention

Zur Beurteilung von Sicherheit und Outcome wurden mögliche Veränderungen in der Länge des Krankenhausaufenthaltes und der Mortalität betrachtet.

3.4.1 Aufenthaltsdauer

Die 218 Patienten mit leichter oder mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie vor Intervention wurden im Mittel 8,25 ($\pm 5,1$) Tage stationär betreut, wobei der kürzeste Aufenthalt 1 Tag und der längste 34 Tage betrug.

Nach der Intervention stieg die Dauer des stationären Aufenthaltes auf im Mittel 8,94 ($\pm 5,27$) Tage und im follow up Jahr auf 8,84 ($\pm 4,92$) Tage. Insgesamt ergab sich jedoch in der Aufenthaltsdauer kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Beobachtungszeiträumen.

Table 13: Darstellung der Krankenhausaufenthaltsdauer (über alle Patienten), welche sich nicht signifikant verändert in den drei Beobachtungszeiträumen.

Variablen	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Krankenhausaufenthalt in Tagen (Std)	8,25 (5.10)	8,94 (5.27)	8,84 (4.92)	n.s.

Std: Standardabweichung

Table 14: Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pneumonie: Hier ergab sich ebenfalls keine signifikante Änderung in den Beobachtungszeiträumen nach Intervention.

Variablen	Vor Intervention	Nach Intervention	follow-up	chi2-Test
Leichte Pneumonien n	44	38	21	
- Krankenhausaufenthalt in Tagen (Std)	6.34 (3.20)	8.65 (7.05)	6.95 (3.75)	n.s.
Mittelschwere Pneumonien n	174	169	217	
- Krankenhausaufenthalt in Tagen (Std)	8.68 (5.40)	9.31 (5.18)	9.05 (4.95)	n.s.

n Anzahl der Patienten, Std: Standardabweichung

3.4.2 Mortalität

Im Jahr vor der Intervention starben 33 von 218 Patienten während ihres Aufenthaltes (15,1 %; Abbildung 12). Hierbei lag der Anteil in der Gruppe der mittelschweren Pneumonien mit 31 / 174 verstorbenen Patienten (17,8 %) erwartungsgemäß höher als in der Gruppe der leichten Pneumonien mit 2 / 44 verstorbenen Patienten (4,5 %) (Tabelle 15 – 16).

Nach Intervention verstarben 25 / 207 bzw. 34 / 238 Patienten (Abbildung 12). Hierbei kam es mit 2 / 38 verstorbenen Patienten in der Gruppe der leichten Pneumonie nach Intervention und keinem Todesfall im follow up zu keinem signifikanten Unterschied mit einer Entwicklung der Mortalitätsrate auf 5,2 % nach Intervention und 0 % (0 / 21) im follow up (chi2-Test: n.s.).

In den untersuchten Zeiträumen der Studie kam es mit 23 / 169 (13,6 %) verstorbenen Patienten in der Gruppe der mittelschweren Pneumonie nach Intervention und 34 / 217 Todesfällen (15,7 %) im follow up zu keinem signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate (Tabelle 15, Tabelle 16).

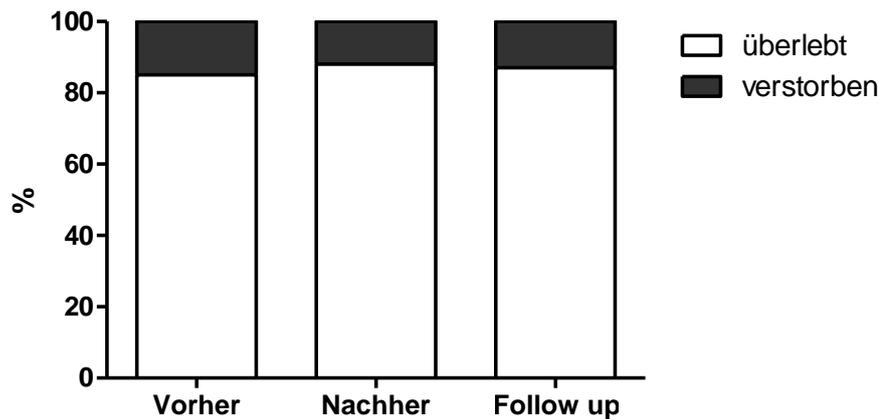
Tabelle 15: Mortalitätsrate bei *leichten* Pneumonien und Anzahl *n* der Patienten.

	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Mortalität % (n)	4.5 (2)	5.2 (2)	0 (0)	n.s.

Tabelle 16: Mortalitätsrate bei *mittelschweren* Pneumonien und Anzahl *n* der Patienten.

	Vor Intervention	Nach Intervention	follow up	chi2-Test
Mortalität % (n)	17.8 (31)	13.6 (23)	15.7 (34)	n.s.

Abbildung 12: Krankenhausmortalität bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie vor und nach Intervention sowie im follow up.



Im Folgenden wurde ein Regressionsmodell gerechnet, um zu zeigen, welche potenziellen Risikofaktoren die Mortalität beeinflusst haben könnten. Als Risikofaktoren wurden betrachtet Alter der Patienten, Schweregrad der Pneumonie, Geschlecht, vorhandene Begleiterkrankungen (Herzinsuffizienz, Apoplex mit verbliebenen neurologischen Defiziten, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz), vorbestehende Antibiotikatherapie in den vorausgehenden drei Monaten sowie Herkunft aus Alten- oder Pflegeheimen.

Das Regressionsmodell zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität durch bestehende Risikofaktoren (t-Wert -4.449, $p < 0.001$).

Im Einzelnen beeinflussten jedoch nur der Schweregrad der Pneumonie und die Leitlinienkonkordanz die Mortalität signifikant. Für das Alter der Patienten zeigte sich grenzwertig kein signifikantes Ergebnis im Regressionsmodell ($p = 0.078$). In den Abbildungen 13 – 15 sind zur Visualisierung die Ergebnisse der signifikanten Einflussfaktoren Leitlinienkonkordanz und Schweregrad der Pneumonie sowie Patientenalter als Effectplots dargestellt (Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervall).

Tabelle 17: Einfluss verschiedener Faktoren auf die Mortalität bei Betrachtung der gesamten Kohorte (logistisches Regressionsmodell): Es zeigt sich für Mortalität eine signifikante negative Korrelation mit der Leitlinienkonkordanz und eine positive Korrelation mit dem Schweregrad der Pneumonie; kein signifikanter Zusammenhang wurde u.a. für die Dauer der parenteralen Antibiotikagabe, für die Durchführung einer Kombinationstherapie und für das Vorhandensein von begleitenden Risikofaktoren gesehen.

Faktoren	Estimate	Std. Error	t-Wert	P
Alle Faktoren (Intercept)	-3.926	0.882	-4.449	< 0.001
vor Intervention	-0.021	0.309	-0.068	n.s.
nach Intervention	0.003	0.294	0.012	n.s.
Leitlinienkonkordanz vorhanden	-0.957	0.259	-3.686	< 0.001
Schweregrad der Pneumonie (CRB65 0 – 4)	0.909	0.221	4.108	< 0.001
Risikofaktoren (vorhanden)	0.178	0.251	0.709	n.s.
Geschlecht (M)	-0.324	0.243	-1.333	0.182
Alter	0.020	0.011	1.762	0.078
Antibiotikadauer parenteral	-0.030	0.031	-0.965	n.s.
Kombinationstherapie (ja)	0.039	0.270	0.147	n.s.

Abbildungen 13 - 15: Effectplots (Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervallen) für relevante Faktoren, die die Mortalität beeinflusst haben (vgl. Tabelle 17).

Abbildung 13: Effectplots (Regressionsgerade mit 95%-Konfidenzintervallen) für relevante Faktoren mit Einfluss auf die Mortalität. Zusammenhang zwischen **Alter** und Mortalität (schwarze Striche senkrecht zur x-Achse symbolisieren die n-Zahl): Regressionsgerade zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen Alter und Mortalität ($t = 1.762$; $p = 0.078$).

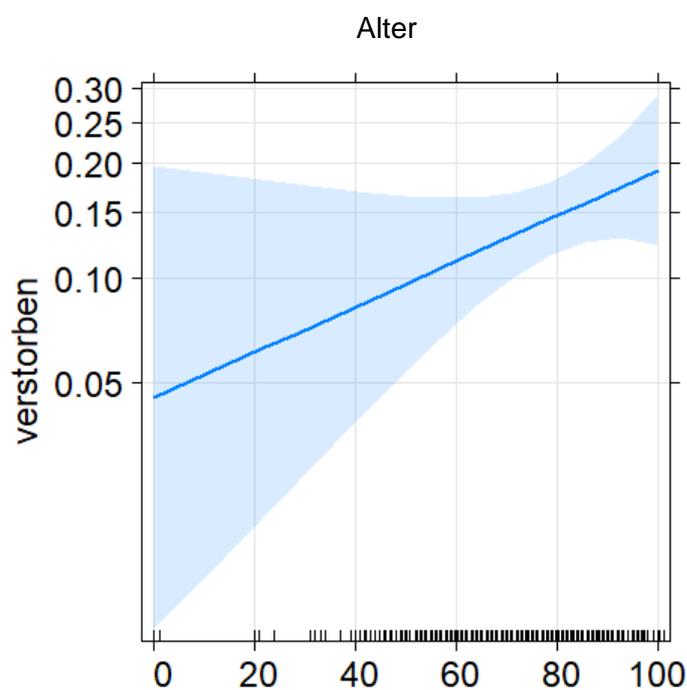


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen **Schweregrad** der Pneumonie (Grad 0 – 4) und Mortalität; die Regressionsgerade zeigt einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Pneumonieschweregrad und Mortalität; schwarze Striche senkrecht zur x-Achse symbolisieren die Zahl n an Patienten; ($t = 4.108, p < 0.001$).

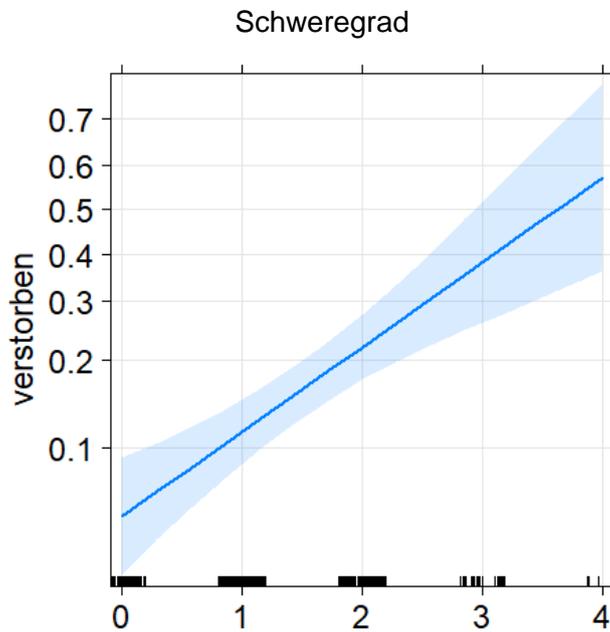
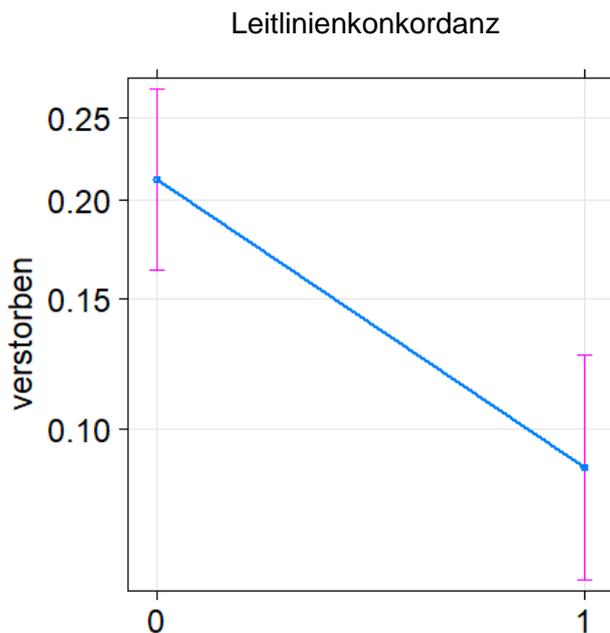


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen **Leitlinienkonkordanz** der Pneumonie Therapie (0 = keine Konkordanz / 1 = konkordante Therapie) und Mortalität; die Regressionsgerade zeigt einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen Leitlinienkonkordanz und Mortalität ($t = -3.686, p < 0.001$).



4. Diskussion

4.1 Antibiotic Stewardship Programm bei ambulant erworbener Pneumonie

In der vorliegenden Interventionsstudie konnte durch einfache Maßnahmen eine Verbesserung im Management der leichten und mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonie stationärer Patienten durch eine höhere Adhärenz an die zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende S3-Leitlinie (3) erreicht werden.

Unsere Studie konnte zeigen, dass eine gute Leitlinienkonkordanz in der Therapie das Outcome der ambulant erworbenen Pneumonie bezüglich der Mortalität verbessern kann und dies durch einfache Schulungsmaßnahmen und die zur Verfügung gestellten Merkhilfen erreicht wird.

Trotz stetigen medizinischen Fortschrittes bleibt die ambulant erworbene Pneumonie ein häufiges Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität, insbesondere in der älter werdenden Bevölkerung und somit ein relevanter sozioökonomischer Faktor im Gesundheitswesen. Die zunehmende Resistenzentwicklung gegenüber antimikrobiellen Substanzen macht den rationalen Umgang mit Antibiotika zwingend erforderlich, was in diversen Programmen mittels Antibiotic Stewardship Maßnahmen versucht wird zu erreichen.

4.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.2.1 Demographische Daten

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung wurden 663 Patienten mit der Diagnose ambulant erworbene, leichte und mittelschwere Pneumonie eingeschlossen. Im Median waren die Patienten in der vorliegenden Studie über 70 Jahre alt (je nach Studienphase zwischen 72,9 und 77,7 Jahre), was insbesondere die deutlich höhere Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonien bei älteren Personen widerspiegelt: In einer großen prospektiven Studie in den USA wurde beschrieben, dass die Inzidenz für ambulant erworbene Pneumonien in den Altersgruppen 65 bis 79 Jahre und 80 Jahre oder älter, 9fach bzw. 25fach höher ist als in der Altersgruppe der 18- bis 49-Jährigen (40).

Eine vergleichbare Altersstruktur zeigten auch CAPNETZ-Daten und andere Studien, bei denen die eingeschlossenen Patienten im Mittel zwischen 70 und 76 Jahre alt waren (40–42).

Bzgl. der Geschlechterverteilung wurde in der vorliegenden Studie sowohl vor als auch nach Intervention kein signifikanter Unterschied in den Häufigkeiten der ambulant erworbenen Pneumonie zwischen weiblichen und männlichen Patienten beobachtet. Ähnliche Geschlechterverteilungen wurden aus anderen Studien berichtet (42). Somit unterscheidet sich unser untersuchtes Patientenkollektiv nicht von anderen Studien bei ambulant erworbener Pneumonie.

4.2.2 Risikofaktoren / Begleiterkrankungen

Bei den von uns ausgewerteten Patientendaten wurden die begleitenden Risikofaktoren / Co-Morbiditäten gem. S3-Leitlinie erfasst: Als Risikofaktoren wurden aufgenommen Herz-, Leber- und Niereninsuffizienz, die Unterbringung in einem Alten- oder Pflegeheim, Z.n. Apoplex mit neurologischem Defizit und antibiotische Vortherapie (im Zeitraum der vorhergehenden 3 Monate) sowie eine COPD. 39 % der untersuchten Patienten hatten vor Intervention eine oder mehrere Komorbiditäten, nach Intervention und im follow up war der Anteil mit 50 % signifikant höher ($p= 0.019$). Der Anteil von Patienten mit Risikofaktoren variierte also im Verlauf, lag jedoch im Bereich vergleichbarer nationaler / internationaler Studien: In der Arbeit von Egelund et al. (42) wiesen 35 % der Patienten Risikofaktoren auf, bei Ewig et al. (41) (Daten aus der nationalen Datenbank in Deutschland; gemäß S3-Leitlinie erfasst) hatten 54,07 % der Patienten mindestens einen Risikofaktor. Gründe für die Unterschiede in verschiedenen Studien könnten in den Definitionen für Risikokonstellationen zu suchen sein, die sich nicht immer an Leitlinien orientierten: Unter Einschluss von Erkrankungen wie Diabetes, malignen Tumoren oder peripher arterieller Verschlusskrankheit (paVK) kann der Anteil der Patienten mit Risiken bis auf über 75 % ansteigen (41,43).

4.2.3 Schweregradeinteilung der ambulant erworbenen Pneumonie

Wie bereits in der Einleitung erwähnt trifft die deutsche AWMF-Leitlinie (44) zur ambulant erworbenen Pneumonie eine Unterscheidung des Schweregrades in drei Kategorien anhand des CRB65-Scores. Während dieser ursprünglich für ambulant zu behandelnden Pneumonien gedacht war, wird er heute in großen Teilen Europas auch für stationäre Patienten verwendet (41). Durch die Verwendung rein klinisch messbarer Parameter ist dieser Score zur Risikostratifizierung schnell und ohne weitere Laborparameter zu erheben. Heute wird der

CRB65-Score durch zusätzliche Faktoren zur Schweregradbeurteilung unter Einbeziehung einer Hypoxämie, instabiler Komorbiditäten, multilobulärer Infiltrate und Funktionalität im Alltag (Bettlägerigkeit) ergänzt. Grund hierfür ist die Tatsache, dass keiner der gängig verwendeten Risikoscores zur Abschätzung der 30-Tage-Mortalität die geforderte positive Likelihood Ratio > 10 erreicht (CRB65 4.4, CURB-65 5.4 oder PSI 4.1), um als robust genug erachtet zu werden (43,45). Der Pneumonia Severity Index (PSI) (46) hat hierbei die höchste Sensitivität / Spezifität ohne statistisch signifikant besser zu sein. Er erreicht mit < 0.1 eine belastbare negative Likelihood Ratio (45).

Die Verteilung der Patienten unserer Studie auf leichte (14,33 %) und mittelschwere (77,89 %) Pneumonien entspricht der Verteilung innerhalb der nationalen Registerstudie, in welcher der Anteil von mittelschweren Pneumonien mit 71,55 % (41) von 388.406 Patienten den größten Anteil aller erfassten ambulant erworbenen Pneumonien darstellt.

Wird die Einteilung des Pneumonie Schweregrades alternativ anhand des CURB-65-Scores unter Hinzunahme des Harnstoffes (U für Urea = Harnstoff im Blut >19 mg/dL (> 7 mmol/L)) vorgenommen, ergibt sich eine leicht veränderte Verteilung durch die Zuordnung eines CURB-65-Scores von 0 und 1 Punkten zu leichtgradigen Pneumonien. Der Anteil leichter ambulant erworbener Pneumonien blieb aber auch hier mit Anteilen zwischen 15,7 % und 18 % am geringsten (42,43,47). In einer Metaanalyse zeigte sich der Anteil von Patienten abhängig von der Risikoklassen Definition mit einer CURB-65-Score von 0 – 1 bei 48,8 % aller Patienten (45) höher. Im Mittel wurde ein CURB-65-Score von 2,2 Punkten erreicht (48).

Legt man den „Pneumonie Severity Index“ (PSI, Synonym: PORT Score) zu Grunde, der ebenso eine Prognose bzgl. Mortalität bei ambulant erworbener Pneumonie erlaubt, ergibt sich unter Hinzunahme von Geschlecht, Alter, Unterbringung in einer Pflegeeinrichtung, mentalem Status, Herz- und Atemfrequenz, Temperatur, Begleiterkrankungen und Laborparameter sowie dem Vorhandensein eines Pleuraergusses die Unterteilung in fünf Subklassen. Klasse I – III beschreibt ein niedriges Risiko von denen Klasse I und II ambulant behandelt werden sollten (Risiko eines Versterbens 0,1 – 0,7 % (46)), Klasse IV ein moderates und Klasse V ein hohes Risiko. Hier zeigt sich, dass ambulant erworbene Pneumonien zu 65 % mild verlaufen und lediglich 9 % einer Hochrisikoklasse zuzuordnen sind, der Risikoscore rangiert hier im Mittel bei 3,5 Punkten (40,48), die Mortalität liegt in einer Metaanalyse gesamt bei 8,3 % (45). Bei einer Zuordnung der Risikogruppen I und II als Cut-off für Niedrigrisiko liegt der Anteil bei 34,9 %, unter Hinzunahme der Gruppe III können 46,1 % als Niedrigrisiko klassifiziert werden.

Dieser am häufigsten seit seiner Einführung 1997 verwendete Risikoscore ist mit einem negativen Likelihood-Quotienten-Test von 0.08 signifikant besser geeignet Niedrigrisiko Patienten zu identifizieren (45), so dass mehr Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und geringem Risiko ambulant behandelt werden können. Hier besteht ein Vorteil gegenüber der CRB65 und CURB-65 Verwendung. Aufgrund der Komplexität im Alltag mit 20 Parametern, wird er von Medizinern jedoch selten verwendet. Die beiden letztgenannten zeigten hingegen bei der Identifizierung von Hochrisikopatienten eine Überlegenheit gegenüber dem PSI (45).

Alle drei Risiko-Scores sagen mit moderat guter Vorhersagekraft die 30-Tages Mortalität ambulant erworbener Pneumonien vorher. Der einfach zu erhebende CRB65-Score, der dieser Studie zu Grunde liegt, war in Analysen eines systematischen Reviews gleichwertig zur Verwendung von CURB-65-Score oder PSI (45).

4.3 Mikrobiologische Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie

Zum Zeitpunkt der Studie wurde die Leitlinienversion der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009“ (3) – zu Grunde gelegt. In den Empfehlungen bzgl. der Gewinnung mikrobiologischer Proben für Mikroskopie oder Kulturen wurde die Entnahme von Materialien aus den unteren Atemwegen (Sputum, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BAL) oder Biopsien), Pleuraflüssigkeit oder Blutkulturen empfohlen. Mit einem Empfehlungsgrad B¹ wurde zudem der Legionellen-Antigen Nachweis aus Urin als diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf Legionelleninfektion empfohlen. Pneumokokken-Antigen-Nachweis im Urin, PCR auf Chlamydia pneumoniae oder Mycoplasma pneumoniae sowie auf Viren werden nicht routinemäßig empfohlen, wobei die Entnahme von Urin-Antigen-Tests mit einer niedrigeren Krankenhaus- und 30-Tages Mortalität einhergehend beschrieben wurden (25) und die Kombination aus Blutkultur, Sputum und Antigennachweis mit einer signifikanten Reduktion der 30-Tages-Mortalität und einer kürzeren stationären Aufenthaltsdauer einhergeht – insbesondere bei schwereren Formen der ambulant erworbenen Pneumonie (49).

¹ „Sollte“-Empfehlung anhand von gut durchgeführten aber nicht randomisierten klinischen Studien

Bei saisonal Ausbruchssituationen besteht die Empfehlung, einen Schnelldiagnostiktest von Influenza-Viren – möglichst differenzierend zwischen Influenza A und B – durchzuführen (3,44).

In der Version der S3 Leitlinie „Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016“ (44) – wurde diese Empfehlung insofern verändert, als dass bei Patienten mit leichtgradiger ambulant erworbener Pneumonie und entsprechend einem CRB65-Score von 0 Punkten keine mikrobiologische Diagnostik im Regelfall erforderlich ist. Diese ist aufgrund der geringen Komplikations- und Letalitätsrate verzichtbar; zudem gelingt es in mindestens 40 % der Fälle nicht, den Erreger zu sichern, teilweise kann nur in bis zu einem Drittel ein pathogener Keim identifiziert werden (40). Weiter haben initiale mikrobiologische Probenentnahmen keinen Effekt auf das Outcome dieser Patienten (50).

Bei hospitalisierten Patienten mit mittelschwerer und schwerer ambulant erworbener Pneumonie wird die Gewinnung mikrobiologischer Diagnostik jedoch weiterhin unverändert durch die Entnahme von zwei Paar Blutkulturen, Bestimmung des Urin-Antigens auf Legionellen und eines adäquat gewonnenen Sputums für Kultur und Gramfärbung vor Beginn eines Antibiotikums, empfohlen.

Blutkulturen sind gemäß Literatur in den meisten epidemiologischen Studien nur bei 4 – 18% der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie positiv (51–53). Der Anteil an positiven Blutkulturen steigt dabei mit der Schwere der Pneumonie, definiert anhand klinischer Parameter und CRB65-Score oder PSI.

Es zeigte sich in einer prospektiven Kohorten Studie von Waterer et al. (53) an 209 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ohne Risikofaktoren oder antibiotischer Behandlung vor Entnahme der Blutkulturen, dass auch hier 13,9 % der Blutkulturen positiv waren (Kontaminationskeime nicht berücksichtigt). In unserer Interventionsstudie lag der Anteil positiver Blutkulturen ähnlich hoch bei 15 % vor Intervention, stieg jedoch signifikant im Verlauf bis zum follow up auf 31 % ($p = 0.041$).

In anderen Publikationen wurde bei ambulant erworbener Pneumonie eine Positivitätsrate von 10 % der Blutkulturen beschrieben (54,55), bei *Streptokokkus pneumoniae* als Erreger sind Blutkulturen in bis zu 40 % positiv (56,57).

Die Optimierung der leitliniengerechten Diagnostik ist eine der Kernstrategien einer ABS-Maßnahme, ein Zuwachs an Blutkulturabnahmen und die damit verbundene proportionale Zunahme der Erregerdetektion eine erwünschte Folge (58,59).

Der Anteil an entnommenen Blutkulturen bezogen auf alle Patienten war im Verlauf zwischen dem Zeitraum vor Intervention und dem follow up in unserer Studie statistisch knapp signifikant von 45 % auf 35 % gesunken ($p = 0.050$), obwohl der Schweregrad der Pneumonien im Verlauf zunehmend war. Im Zeitraum des follow ups waren signifikant weniger Patienten mit leichter Pneumonie erfasst worden, was durchaus im Rahmen der Intervention im Sinne der Leitlinie gewertet werden kann, wo Patienten mit CRB65-Score von 0 Punkten nicht hospitalisiert werden müssen. Weiterhin scheint sich die Interventionsmaßnahme im Sinne einer Selektion zur Entnahme von Blutkulturen bei kränkeren Patienten ausgewirkt zu haben, deren Blutkulturen sich häufiger positiv zeigten.

In der Studie von Waterer et al. (53) konnte gezeigt werden, dass nur bei schwerer ambulant erworbener Pneumonie eine Änderung des antibiotischen Therapieregimes einen Einfluss auf die Mortalität erbringt. So kann grundsätzlich diskutiert werden, ob die Entnahme von Blutkulturen bei leichtgradiger und mittelschwerer Pneumonie z.B. bis zu einem CRB65-Score von 1 Punkt unterlassen werden kann, auch wenn diese Patienten hospitalisiert werden.

Betrachtet man die Studie von Cillóniz et al. (60) an nicht-stationären Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, lag der Anteil der Patienten mit Blutkulturdiagnostik bei 54 %. Von den entnommenen Proben waren lediglich 7 % positiv, zumeist konnte hier als Erreger *Streptokokkus pneumoniae* nachgewiesen werden. Der Wert einer positiven Blutkultur liegt somit insbesondere im Nachweis von non-Pneumokokken-Spezies, da die kalkulierte Leitlinien-Antibiose ohnehin insbesondere Pneumokokken abdeckt.

Trotz des geringen zu erwartenden Anteils positiver Blutkulturen sprechen insbesondere epidemiologische und klinische Gründe dafür, Blutkulturen zu entnehmen: Ein potentiell resistenter oder mit der empirischen Antibiose nicht erfasster Keim kann so identifiziert werden. Auch kann ein weiterer Grund für die Entnahme von Blutkulturen bei positivem Nachweis in einer Therapie-Deeskalation liegen, die sich in Bezug auf Kosten und Resistenzentwicklung positiv auswirkt.

Im Hinblick auf Mortalität konnte jedoch in Studien nach empirischer oder mikrobiologisch gesteuerter Umstellung der Antibiose kein Vorteil für Patienten mit ambulant erworbener

Pneumonie gesehen werden (61). Auch findet bei milden Formen der ambulant erworbenen Pneumonie die Entscheidung bzgl. Krankenhausentlassung meist schon vor einem potentiellen mikrobiologischen Ergebnis statt und wird führend an den klinischen Symptomen und deren Besserung orientiert. Eine Blutkultur ist hier allenfalls nur Teil der Entscheidungsfindung. Weiterhin sind häufige Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie wie *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* nicht anzüchtbar und werden in Blutkulturen deshalb erst gar nicht entdeckt (62).

Es fehlt an Belegen, die zeigen, dass aufgrund mikrobiologischer Befunde die Umstellung einer kalkulierten Antibiose in dieser Patientenpopulation zu einem Vorteil hinsichtlich Überleben oder verkürzter Therapiedauer für den Patienten führt (50,53), wobei auch eine testgerechte Deeskalation hin zu einem Antibiotikum mit schmalereem Wirkspektrum bzgl. der Entwicklung von Resistenzen von Vorteil sein kann, ohne einen individuellen Benefit für den Patienten zu bewirken.

Die mikroskopische und kulturelle Untersuchung von Sputum bzw. Material aus den tiefen Atemwegen (z.B. Bronchoalveolargewinnung) wird bei ambulant erworbener Pneumonie empfohlen (63,64). Während der Nachweis aus Blutkulturen oder anderen Materialien aus primär sterilen Kompartimenten diagnostisch beweisend ist, lässt der Nachweis aus respiratorischem Material per se hingegen keine Unterscheidung zwischen Infektion und Besiedelung der Atemwege zu, zeigte er sich doch abhängig von der Entnahmeequalität und ist zunehmend in die Diskussion gelangt. Insbesondere vergrünende Streptokokken, Neisserien, Corynebakterien und *Staphylococcus epidermidis* sind bei ca. 20 % der Menschen in Form von asymptomatischer Besiedelung zu finden. Auch gramnegative Stäbchen (Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*) sind häufig auf eine Besiedelung im Nasen-Rachenraum zurückzuführen.

Der Anteil an Patienten, bei denen Sputum-Proben mikrobiologisch untersucht wurden, war im Verlauf der vorliegenden Studie je nach Studienphase mit 21 – 33 % ohne signifikante Veränderung. Eine Analyse der mikrobiologischen Befunde wurde nicht dokumentiert. Grundsätzlich weisen Sputumkulturen bei hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie je nach Studie in 29 – 90% mindestens einen Erreger nach (3), bei ambulanten Patienten in weniger als 20 % (65). Selbst bei bakteriämisch verlaufenden Pneumokokken-Pneumonien gelingt der Erregernachweis über die Sputumkultur nur in 40–50 % der Fälle (66). Wesentliche Gründe für die niedrige Sensitivität der Kultur liegen in einer nicht optimalen Entnahmetechnik, ungeeignetem Probenmaterial, zu langer Transportzeit oder einer

vorausgehenden Antibiotikatherapie. Die Kultur ist jedoch nach wie vor das einzige Verfahren, das Isolate für die Empfindlichkeitsprüfung liefern kann, die wegen zunehmender Resistenzprobleme bei Erregern von Atemwegsinfektionen immer größere Bedeutung gewinnt.

Für Legionellen empfiehlt die Leitlinie (Empfehlungsgrad B) den Antigen Nachweis aus Urin als diagnostische Methode der Wahl bei Verdacht auf Legionellen Infektion. Dieser ist mit einer hohen Spezifität für die Serogruppe 1 positiv, die den häufigsten Erreger darstellt (67). Im Update der Leitlinie für ambulant erworbenen Pneumonien 2016 wird dies sogar für alle Patienten, welche hospitalisiert werden, empfohlen. In unserer Studie wurde ein Legionellen-Antigen-Nachweis im Urin nur in geringen Prozentsätzen bestimmt (0.4 bis 3.2 % im Verlauf je nach Studienphase), was nahelegt, dass diese Untersuchung gemäß für die Studie geltende Leitlinie nur bei begründetem Verdacht durchgeführt wurde. Epidemiologische Daten beschreiben ein Auftreten von ca. 1,7 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Deutschland² und insgesamt 20.000 bis 30.000 Fälle in den Vereinigten Staaten von Amerika pro Jahr (68). In Studien wurden Legionellen als ursächliches Pathogen der ambulant erworbenen Pneumonie in 1,7 – 20,1 % der Fälle identifiziert (69).

4.4 Leitlinienkonkordanz und Outcome

4.4.1 Leitlinienkonkordanz und Substanzwahl

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Intervention lag darin, die Konkordanz in zentralen Punkten (Substanzwahl / Applikation) im Sinne der zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden S3 Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonien (3) zu verbessern. Der Fokus muss hier insbesondere auf die zügig initiierte als auch adäquate kalkulierte Therapie gelegt werden. Gemäß S3-Leitlinie ist die Implementierung lokaler Leitlinien unter Berücksichtigung der bestehenden nationalen Leitlinie hier eine erfolgsversprechende Option (28,70).

Die Intervention in der vorliegenden Arbeit bestand aus drei Bestandteilen:

1. Fortbildungsveranstaltungen, in der die S3-Leitlinie 2009 für ambulant erworbene Pneumonien in der Klinik für Innerer Medizin vorgestellt wurde

² Quelle: Robert-Koch-Institut (2018)

2. Präsentation von retrospektiven Daten über die bisherige Qualität der Antibiotikatherapie vor Intervention
3. Ausgabe eines laminierten Kitteltaschen-Pocket (Abbildung 2).

Das Pocket sollte zukünftig als Entscheidungshilfe zur richtigen Substanzwahl und Applikationsart gemäß der korrekten Risikostratifizierung dienen und hierfür entsprechend des gewählten Formats für die Kitteltasche jederzeit verfügbar sein. So sollte eine Verbesserung der Leitlinienkonkordanz bei ambulant erworbener Pneumonie in der Versorgungspraxis von Antibiotika erreicht werden. Somit wurde dem Gesichtspunkt Rechnung getragen, dass Weiterbildung allein häufig nicht alle Behandler erreicht und nur begrenzt Einfluss auf die Versorgungsqualität hat (28,71,72), während schnell verfügbare Tools wie Behandlungspfade oder Kitteltaschen-Pockets in den medizinischen Alltag einfach zu integrieren sind und somit eine Verbesserung der Leitlinienkonkordanz erbringen können.

Die leitliniengerechte Antibiosen in Studien variierten stark und werden von 73 % bis lediglich 22 % angegeben (25,30,37,73,74). Die Leitlinienkonkordanz vor Intervention lag in der vorliegenden Untersuchung bei 37,16 % und somit im Bereich der Variationsbreite der erwähnten internationalen Publikationen. Durch die Intervention konnte vor allem bei mittelschweren Pneumonien eine Verbesserung der Leitlinienkonkordanz erreicht werden: In oben erwähnter Patienten-Gruppe konnte durch die beschriebenen Maßnahmen eine statistisch signifikante Verbesserung in der Versorgungspraxis im Hinblick auf die Substanzauswahl von 43,68 % auf 72,19 % ($p < 0.001$) erzielt werden. Der Effekt hielt auch in dem Zeitraum des follow ups mit 67,28 % ($p < 0.001$) an. Bei den leichten Pneumonien hingegen lag die Konkordanz bzgl. der verordneten Substanzwahl mit lediglich 11,36 % niedrig und konnte hier durch die Intervention nicht signifikant verbesserte werden; es zeigte sich allerdings mit 28,95 % nach Intervention und mit 19,50 % im follow up zumindest ein positiver Trend ($p = 0.133$). Die Dauer der Antibiotika-Therapie (leichte / mittelschwere Pneumonie (Tabelle 11, Tabelle 12)) blieb hierbei unbeeinflusst und lag im Mittel zwischen 5,65 und 6,25 Tagen und damit im Rahmen der Leitlinienempfehlung. Vergleichbare Effekte wurden bei Interventionsstudien, die in analoger Weise durchgeführt wurden, gesehen: So konnten O'Kelly et al. durch ein Bündel an Interventionsmaßnahmen die Leitlinien-Compliance im Hinblick die Dokumentation von Pneumonie-Schweregraden von 21,6 % auf 62,5 % verbessern (39). Auch in einer chinesischen Multicenter Studie von Zhu et al. konnte durch die Festlegung eines Behandlungspfades die

Therapie-Konkordanz auf über 80 % verbessert werden – im Vergleich zu 53 % in Kliniken ohne Behandlungspfad (34).

Besonders die Verwendung von **inadäquaten** antibiotischen Regimen ist problematisch, führt sie doch zu einem bakteriellen Selektionsdruck und in Hinblick auf die lokale Resistenzentwicklung, zu einem kritischen Anstieg multiresistenter Keime oder vermehrtem Auftreten von *C. difficile* Infektionen (27). Gründe für inadäquate Therapieregime können in der Unkenntnis der Leitlinien aber auch in der Intention zur Übertherapie bei jungen, unerfahrenen Ärzten liegen.

Besonders häufig wurden in Studien *Pseudomonas*-wirksame Antibiosen bei stationären Patienten **ohne** Risikofaktoren für eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* gegeben (28,37). Laut CAPNETZ-Daten ist eine Pneumonie mit *Pseudomonas* sehr selten (1 – 4%); als Risikofaktoren gelten eine bestehende schwere strukturelle Lungenerkrankung (Mukoviszidose, COPD und/oder Bronchiektasien) sowie eine liegende PEG-Sonde zur Ernährung als Risikofaktor und Surrogat-Marker für eine schlechte Funktionalität (75). Während das Vorhandensein einer PEG-Sonde zur enteralen Ernährung in unserer Studie nicht dokumentiert wurde, war die Rate an Patienten mit COPD in allen drei Untersuchungszeiträumen nahezu identisch mit 22 %, 23 % bzw. 21 %. Passend hierzu lag die Gabe von Piperacillin/BLI im Beobachtungszeitraum konstant und ohne signifikante Änderung zwischen 28,44 % und 22,92 % (Abbildung 10). Die kombinierte Gabe von Piperacillin/BLI mit Makroliden jedoch (keine Leitlinien-Empfehlung !!) konnte nach Intervention / im follow up signifikant reduziert werden, was sich auch in der Reduktion der Gesamtanzahl an Kombinationstherapien bemerkbar machte (Tabelle 11). In einer vergleichbaren Studie von O' Kelly et al. (39) wurde die Verwendung von Piperacillin/BLI sogar fast vollständig eliminiert.

Entsprechend der im Pocket gegebenen Empfehlung nahm parallel zum Rückgang des Einsatzes von Piperacillin/BLI die Gabe von Aminopenicillinen/BLI auch in Kombination mit Makroliden zu, was vermeintlich insgesamt zu einem Netto-Zuwachs der Verordnung von Kombinationstherapien führte (Abbildung 8, Tabelle 11). Es lag der Anteil der Patienten mit Aminopenicillinen/BLI zunächst bei 2,75 %, nach Intervention bei 10,58 % und damit viermal höher – und im follow up sogar bei 22,92 %. Der Anteil der Therapien mit Aminopenicillinen/BLI lag damit deutlich höher als in einer vergleichbaren Studie (dort 13 %) von Tomczyk et al. (29). Auch durch die Intervention in einer Studie von Gordon et al. konnte eine Veränderung der Verordnungspraxis weg von Piperacillin hin zu Cephalosporinen

(Ceftriaxon) in Kombination mit Azithromycin erreicht werden (36). Hier wurde der Schweregrad der Pneumonie jedoch nicht anhand von Scoring Systemen bestimmt, sondern lediglich anhand von Kontraindikationen wie Vorliegen einer Betalaktamallergie bzw. aufgrund der Schwere des Infektionsverlaufs (Nichtintensiv- und Intensivpatienten). Die Veränderung konnte durch Audit und Feedback Intervention sowie eine lokale Leitlinie und einen klinischen Behandlungspfad erreicht werden.

Grundsätzlich wird die Kombination von Betalaktamantibiotika mit einem Makrolid gegenüber einer Monotherapie mit Betalaktamen kontrovers diskutiert. Im Hinblick auf die Reduktion der Gesamtmortalität scheint eine Kombination mit Makroliden bei stationären Nicht-Intensivpatienten mit Pneumonie keinen Vorteil zu bringen (42,76). Mit Fokus auf den klinischen Verlauf insbesondere bei kritisch Kranken (z.B. schnellere Stabilisierung) hingegen hat die Kombinationsbehandlung ihre Berechtigung (77–79).

Während die Kombination aus Aminopenicillin/BLI mit und ohne Makrolid – wie oben beschrieben – nach Intervention deutlich häufiger verwendet wurde, wurden Cephalosporine und Chinolone (mit und ohne Makrolid) unverändert häufig nach Intervention und im follow up gegeben. Chinolone spielen insbesondere im angloamerikanischen Raum eine wesentliche Rolle und wurden dort in einer relativ aktuellen Studie bei mehr als einem Drittel der Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie verwendet (29). In unserer Studie lag der Anteil an Chinolonen vor Intervention lediglich bei 8,26 % und nach Intervention 10,58 % bzw. im follow up bei 5,42 %.

Da für eine leitliniengerechte Substanzwahl eine signifikante Verbesserung des Therapieerfolges beschrieben wurde, haben sich eine Monotherapie mit Levofloxacin, sowie die Kombination mit einem Makrolid oder pneumokokkenwirksamen Cephalosporinen als besonders erfolgsversprechend gezeigt (17,18). Hier ist insbesondere bei Fluorchinolonen wie Levofloxacin auch die korrekte Dosis in das therapeutische Regime einzubeziehen, da eine bakterizide Wirkung mit inadäquat niedrigen Dosen nicht suffizient erreicht werden kann (18,27).

Gründe für ein Abweichen von der leitliniengerechten Therapie wurden in unserer Studie nicht hinterfragt, eine höhere Atemfrequenz war beispielsweise in einer anderen Arbeit assoziiert mit höherer Odds-Ratio an nicht leitliniengerechter Antibiotikatherapie (29). Auch die Gabe der Erstantibiose innerhalb < 6 Std. nach Krankenhausaufnahme wurde beschrieben mit einer höheren Rate an nicht leitliniengerechter Therapie (29).

4.4.2 Therapiedauer der antibiotischen Therapie

Durch ABS-Maßnahmen wie Aktualisierung lokaler Leitlinien, Schulungen und Audit sowie Feedback konnte zudem die Therapiedauer signifikant verringert werden ohne das klinische Outcome oder die Mortalität zu verschlechtern oder vermehrte stationäre Wiederaufnahmen notwendig zu machen (22,27,35,36). Auch in einer Cochrane Analyse entstand durch ABS-Intervention und Reduktion der Therapiedauer keine Erhöhung der Mortalität (80). Das primäre / sekundäre Studienziel der vorliegenden Untersuchung lag nicht in der Reduktion der Therapiedauer. Nichtsdestotrotz wurden die Daten – soweit sie vorlagen – ausgewertet: Interessant ist sicherlich der Umstand, dass sich der Anteil an Kombinationsbehandlungen im Studienverlauf reduzieren ließ, die Dauer der Kombinationstherapie – sofern sie noch durchgeführt wurde – signifikant anstieg: So verlängerte sich die Dauer der Kombinationstherapie von 6,60 Tagen auf 7,76 Tage nach Intervention ($p = 0.011$) und 7,28 Tage im follow up ($p = 0.046$) (Tabelle 11). Eine Erklärung für diese Veränderung kann anhand der vorliegenden Daten nicht gegeben werden.

4.4.3 Aufenthaltsdauer und Sequenztherapie

4.4.3.1 Stationärer Aufenthalt

Während in Studien die Patienten mit leitliniengerechter Therapie statistisch signifikant früher aus ihrem stationären Aufenthalt entlassen werden konnten (17,25), konnte in unserer Studie in den Beobachtungszeiträumen keine signifikante Veränderung in der Dauer des stationären Aufenthalts beobachtet werden – auch dann nicht wenn leichte und mittelschwere Pneumonien gesondert betrachtet wurden.

Eine durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer für ambulant erworbene Pneumonien wurde in Europa mit 9 Tagen beschrieben (48), unsere Patienten blieben 8,25 Tage vor Intervention stationär und dies konnte durch die ABS-Intervention nicht signifikant verändert werden (8,84 Tage im follow up, Tabelle 13).

Eine Verkürzung der Liegedauer / Therapiedauer ist und war jedoch im Fokus verschiedener Studien zur ambulant erworbenen Pneumonie: So konnten frühere Studien bereits zeigen, dass eine unkomplizierte ambulant erworbene Pneumonie mit einer kürzeren Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen effektiv behandelt werden kann (22,35); auch bei Frei et al. wurde die Aufenthaltsdauer bei Patienten, die gemäß der IDSA/ATS-Leitlinie 2007 in Substanzwahl und

Dosis leitlinienkonform behandelt wurden, signifikant kürzer (18). Weiter konnte im Rahmen einer anderen prospektiven Studie durch die Einführung eines ABS-Programms mit Audit und Feedback eine Reduktion der stationären Aufenthaltsdauer um 19,4 % erreicht werden (81), was auch in weiteren Studien mit einem verkürzten stationären Aufenthalt um 1,12 Tage (80), oder einer Reduktion von 6 auf 3,5 (16) bzw. von 7,24 auf 5,71 Tage beschrieben wurde (36). So können sich auch sekundäre Effekte wie eine Verminderung nosokomialer oder Katheter-assoziiertes Infektionen, die mit einer Kostenreduktion einhergehen, einstellen.

Als wesentlicher Inhalt der ABS-Maßnahme wurde bei Serisier et al. (16) neben der korrekten Substanzwahl auch die Dauer bis zur Gabe der Erstantibiose ohne unnötige Verzögerung geschult und verkürzt, was in unserer retrospektiven Untersuchung nicht betrachtet wurde.

4.4.3.2 Sequenztherapie

In den beiden Jahren nach Intervention sank in unserem Kollektiv der Anteil der Patienten, bei denen im Rahmen der Pneumonie Therapie eine Sequenztherapie (Wechsel von intravenöser Therapie zu oraler Applikation) durchgeführt wurde, signifikant ($p < 0.001$). Diese Veränderung lässt sich mit den Therapiemaßgaben der Pocketleitlinie erklären. Grundsätzlich ist sicherlich ein Wechsel von parenteraler zu oraler Therapie aus mehrerer Hinsicht wünschenswert (u.a. Kostengründe). In der Literatur werden diesbezüglich divergierende Ergebnisse zum Effekt von ABS-Maßnahmen auf die bzw. durch die Sequenztherapie beschrieben: Während bei Gordon et al. keine signifikante Änderung der Sequenztherapie beobachtet wurde (36), konnten Capelastgui et al. (11) durch ABS-Interventionen einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tages Mortalität und Krankenhausmortalität zeigen, der unter Beachtung der zeitgerechten Umstellung von intravenöser auf orale Therapie erreicht wurde. In dieser Studie zeigte sich keine Veränderung der Therapiedauer, die jedoch mit 11,4 Tagen nach Intervention deutlich höher lag als in unserer Untersuchung.

4.4.4 Einflüsse auf die Mortalität

Neben einer Verbesserung der Leitlinienkonkordanz durch die ABS-Intervention bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie, wurde der Einfluss der Maßnahme auf die Mortalität per se – sowie im Kontext mit Alter und Begleiterkrankungen – betrachtet.

Die wichtigsten Ergebnisse unserer ABS-Maßnahmen im Rahmen der Interventionsstudie sind folgende:

1. Leitlinienkonkordanz allein hatte einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität
2. Die Mortalität wurde beeinflusst von vorliegenden Begleiterkrankungen, Alter und Schweregrad der ambulant erworbenen Pneumonie

In einer systematischen Metaanalyse von 2010 wurde die Mortalität hospitalisierter Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie für den in unserer Arbeit zugrunde gelegten Score CRB65 mit einer Mortalität von 2,3 % (bei 0 Punkten) und bei 1 – 2 Punkten von 13,3 % beschrieben (45). Die Mortalität lag in unserem Patientenkollektiv aus leichten und mittelschweren Pneumonie Patienten bei 15,1 % vor Intervention und 12,1 % nach Intervention sowie 14,3 % im follow up. Somit liegen die Zahlen im Bereich der beschriebenen europäischen Krankenhausmortalität für ambulant erworbene Pneumonien von 0 bis 17 % (25,48).

4.4.4.1 Mortalität und Leitlinienkonkordanz

Unsere Interventionsstudie konnte zeigen, dass die Leitlinien- / stadiengerechte Verwendung von Antibiosen mit schmalerem Spektrum bei leichten und mittelschweren ambulant erworbenen Pneumonien zu einer Reduktion der Mortalität führte. Leitlinienadhärenz war damit in unserer Untersuchung neben dem Schweregrad der wichtigste – und zudem durch die Verordnungspraxis beeinflussbare Parameter – um die Mortalität der ambulant erworbenen Pneumonie zu reduzieren.

In der Literatur werden Effekte von ABS-Maßnahmen auf das Outcome von hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ambivalent beschrieben: In einem systematischen Review hatten in 20 / 37 Studien ABS-Maßnahmen Einfluss auf die Mortalität – bzw. vice versa in 17 Studien keinen (82). So konnte durch Capelastegui (11) und auch von Blasi (17) gezeigt werden, dass eine ABS-Intervention und leitliniengerechte Therapie zu statistisch signifikantem Rückgang der Mortalität führen können. Auch in der retrospektiven

Studie von Silveira et al. (21) wurde in einer multivariaten Analyse eine leitliniengerechte antibiotische Therapie als unabhängig mit der 30-Tages-Mortalität assoziiert beobachtet. Dieser positive Effekt konnte jedoch nur gesehen werden in der Gruppe der Patienten mit einem CRB65-Score von 1 oder 2 Punkten (was auch der Mehrzahl der Patienten unseres Kollektivs entsprach) – nicht jedoch bei einem Score von 0, 3 oder 4 Punkten (21).

Marras et al. (12) sahen im Gegensatz dazu in ihrer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität; sie beschreiben allerdings eine bereits vorbestehende Leitlinien-gerechte Therapie in 90 % der Fälle, somit findet sich ggf. die fehlende Assoziation in der geringen Fallzahl von Patienten begründet, die nicht leitlinienkonform behandelt wurden. Auch wurde von Costantini et al. (25) kein signifikanter Einfluss auf die Mortalität gesehen, ebenso wenig in den Interventionsstudien von Conterno et al. (20) und von O’Kelly et al. (39).

Interessant sind sicherlich die Ergebnisse einer großen chinesischen retrospektiven Multicenter Studie, bei der eine Übertherapie zu keiner Verminderung der Mortalität geführt hatte (37); im Gegenteil – sowohl Über- als auch Untertherapie ohne Adhärenz an die Leitlinie führten hier zu statistisch signifikantem Anstieg der Mortalität. Es lassen sich gewisse Parallelen bzgl. der Übertherapie in den von uns vorgelegten Daten zur Situation vor Intervention ziehen, wo über 40 % aller Patienten mit Piperacillin / Tazobactam ± Makrolid behandelt wurden.

Die Kombination von Betalaktamantibiotika mit einem Makrolid wird gegenüber einer Betalaktam-Monotherapie kontrovers diskutiert. Während die Monotherapie aus Betalaktamantibiotika in Studien einer Kombination mit Makroliden bei stationären nicht-Intensivpatienten bezüglich Mortalität nicht unterlegen war (42,76), konnte der Benefit einer Kombination mit einem Makrolid bei schweren ambulant erworbenen Pneumonien, Bakteriämie und kritisch kranken Patienten wiederholt bestätigt werden (77–79). Ein Pneumokokken-wirksames Cephalosporin allein wurde mit einem schlechteren Outcome und erhöhter Mortalität im Vergleich zur Kombination aus Cephalosporin und Makrolid beschrieben (17).

Problematisch und ungeklärt ist sicherlich bei der Leitliniendiskussion, welche Dosierung des jeweiligen Antibiotikums nun eigentlich die optimale ist: Beispielsweise existieren für Levofloxacin in den unterschiedlichen Studien abweichende Empfehlungen, die aber dennoch erfolgreich zu sein scheinen (17,18). Auch scheint die Angst vor einem primären Therapieversagen die Verordnungsentscheidung hin zu bestimmten Antibiotikaklassen

(Breitspektrum Antibiosen) zu begünstigen. Das Motto „hit hard and early“ wird missinterpretiert und ebnet den Weg hin zur Übertherapie.

Auch die Gabe der Erstantibiose nach Krankenhausaufnahme in einer Untersuchung, in der 82 % der Patienten diese bereits innerhalb der ersten 6 Stunden nach Aufnahme erhielten, wurde beschrieben mit einer höheren Rate an nicht leitliniengerechter Therapie (29). Zudem werden antibiotische Therapien teilweise auch ohne Bestätigung der initialen Verdachtsdiagnose gegeben oder es kommt zur doppelten Applikation der Antibiose (22) (z.B. in der Notaufnahme und auf Station).

Dennoch ist dieser Zeitaspekt immer wieder Teil der Diskussion und zeigte sich als wesentlicher Inhalt einer ABS-Maßnahme bei Serisier et al. (16), wo neben der korrekten Substanzwahl auch die Dauer bis zur Gabe der Erstantibiose ohne unnötige Verzögerung betrachtet wurde. Nach entsprechender Intervention konnte bereits eine Stunde früher appliziert werden und dies war mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert (16).

In einer Studie mit mittlerer Zeit bis zur Gabe der Antibiose von 4,35 Stunden bestand kein signifikanter Zusammenhang bis zum Erreichen von klinischer Stabilität oder Tod, so dass eine kürzere Zeit bis zur Erstgabe keinen Benefit für das Outcome der dort untersuchten Patienten erbrachte (83). Dies unterstreicht auch die Ergebnisse von Yu und Wyer, die keine Reduktion der Mortalität durch eine frühe Gabe der Erstantibiose bei klinisch stabilen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie innerhalb der ersten 4 Stunden erkennen konnten (84).

Die Ergebnisse der zuletzt erschienen prospektiven Kohortenstudie von Fally et al. (85) unterstreicht das Ergebnis, dass eine erste Gabe einer Antibiose innerhalb von 4 Stunden keinen signifikanten Effekt auf die 30-Tages-Mortalität zeigt und die Aspekte Komorbidität, Alter, Schweregrad und Leitlinienkonkordanz sowie Sauerstoffsättigung einen weitaus wichtigeren Stellenwert einnehmen.

Die Kombination aus adäquater Initialtherapie **und** Applikation innerhalb von 4 bis 8 Stunden scheint durchaus einen positiven Einfluss auf die Mortalität zu zeigen (86,87) und kann im Rahmen von ABS-Interventionen weiter verbessert werden (34), so dass die Empfehlung der Gabe des leitliniengerechten Antibiotikums innerhalb von 8 Stunden auch in der aktuellen S3 Leitlinie ambulant erworbene Pneumonie bestehen bleibt (2,44).

4.4.4.2 Mortalität und Schweregrad

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass Pneumonie-Schweregrad und Mortalität (positiv) statistisch signifikant ($p < 0.001$, t-Wert 4.108) miteinander korrelieren. Dieser Zusammenhang unterstreicht die Bedeutung von Scoring-Systemen für die adäquate Therapiewahl und ihren Stellenwert als prognostischer Marker.

Auch in anderen Untersuchungen konnte der Zusammenhang von Schweregrad der ambulant erworbenen Pneumonie – bewertet anhand von Scoringssystemen wie Fine Score (17), PSI (25) oder CURB-65 (37,80) – und Mortalität gezeigt werden. Während unter Verwendung des CRB65-Scores bei mittelschweren Pneumonien (1 oder 2 Punkte) auch eine niedrige Sterblichkeit von ca. 6 % (5) beschrieben wurde, besteht unter Verwendung des CURB-65-Scores bei mittelschweren Pneumonien (2 Punkte) eine anzunehmende Sterblichkeit von 9,2 % bis 12,0 % (37,88), die Gesamtsterblichkeit lag in einer Metaanalyse mit 8,8 % auf ähnlichem Niveau wie des PSI (45). In anderen Arbeiten wurde kein Unterschied in der Vorhersage der 30-Tages-Mortalität zwischen CRB65- und CURB-65-Score gesehen (21,88).

Trotz Leitlinienempfehlung werden PSI mit bestenfalls 30 % oder CURB-65-Score mit 40 % z.B. auch in Krankenhäusern der höchsten Versorgungsstufe nur unzureichend erhoben (25,48). Da der Schweregrad der Pneumonie als Vorhersage-Parameter bzgl. Mortalität belastbar erscheint, muss in Leitlinien und lokalen Schulungs- und Interventionsmaßnahmen zwingend eine Schweregradeinteilung der ambulant erworbenen Pneumonie enthalten sein, um die adäquate (leitliniengerechte) Therapie zu gewährleisten.

Allerdings wäre es falsch Mortalität allein über den Schweregrad abzuschätzen, da Komorbiditäten – wie in unserem Regressionsmodell gezeigt – einen erheblichen Einfluss auf die Sterblichkeit der ambulant erworbenen Pneumonie haben können.

4.4.4.3 Mortalität und Komorbiditäten

Die dokumentierten Begleiterkrankungen in unserer Studie Herzinsuffizienz, Apoplex mit verbliebenem neurologischem Defizit, Leberinsuffizienz und Niereninsuffizienz hatten im statistischen Regressionsmodell allein keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität ($p = 0.478$, t-Wert 0.709).

In einer retrospektiven Untersuchung wurde das Vorhandensein einer cerebrovaskulären Erkrankung hingegen unabhängig statistisch signifikant assoziiert mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität (21), was in unserer Studie nicht gesehen wurde.

Han et al. (37) beschrieb Einflüsse auf die Mortalität durch eine bestehende Herzinsuffizienz. Zudem war chronische Bettlägerigkeit ein weiterer Risikofaktor für die 60-Tages-Mortalität, weiter hatten klinische und laborchemische Parameter wie Glucose, Serumalbumin, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz Einfluss auf die Mortalität. Die Gesamtanzahl der Risikofaktoren spielte in dieser Untersuchung keine Rolle. Diese als prädiktiv beschriebenen Werte (Glucose, Serumalbumin, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz) wurden in unserer Studie nicht dokumentiert oder weiter bezüglich ihres Einflusses untersucht.

4.4.4.4 Mortalität und Patientenalter

Auch das Patientenalter als Risikofaktor für die Mortalität bei ambulant erworbener Pneumonie wurde betrachtet. Im untersuchten Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Alter der 663 Patienten über 70 Jahre (je nach Studienphase im Mittel zwischen 72,9 und 77,7 Jahre), was letztlich auch die deutlich höhere Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonien bei älteren Personen widerspiegelt. Eine vergleichbare Altersstruktur zwischen 70 und 76 Jahren zeigten u.a. auch CAPNETZ-Daten oder vergleichbare Studien (40–42).

In unserem vorliegenden Regressionsmodell war das Alter mit Mortalität lediglich mit einem positiven Trend assoziiert. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Constantini et al. (25), wo in einem Regressionsmodell einen Anstieg der 30-Tages-Mortalität um 10,5 % pro Jahr Lebensalter berechnet wurde; dieser Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant gewesen. In der Studie von Luna et al. (89) konnte erst in der Patientengruppe über 80 Jahre ein statistisch signifikanter Effekt des Alters auf Mortalität gesehen werden. In der Untersuchung von Han et al. zeigte sich Alter als statistisch signifikanter Prognosefaktor für Mortalität, allerdings war dieser auch hier erst in der Gruppe der sehr betagten Patienten über 85 Jahre hochsignifikant und 3fach höher als in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen (37).

4.5 Beurteilung der Daten

4.5.1 Stärken und Limitationen der vorliegenden Studie

Abschließend sollen noch die Stärken und Limitationen der vorliegenden Daten kurz andiskutiert werden.

Ein Vorteil der vorliegenden Studie ist die relativ große Anzahl an erfassten Patienten, die ausgewertet werden konnten. Hierbei wurde ein Selektionsbias vermieden, da die Datenerfassung über die Kombination von ICD-10-Codes mit Röntgen-Thorax Untersuchungen und Prüfung auf das Vorhandensein einer Konsolidierung als Auswahlkriterium herangezogen wurde. Der Zeitraum der Studie ohne saisonale Einflüsse – da ganzjährig – ist eine weitere Stärke der Studie.

Eine gewisse Schwäche der Studie ist das Studiendesign und ihre Planung als monozentrische, nicht-randomisierte Kohortenstudie. Durch die fehlende Randomisierung in eine Kontroll- und eine Interventionsgruppe kann im retrospektiven quasiexperimentellen Studiendesign die Verbesserung der Mortalität nicht eindeutig mit der Intervention verknüpft werden, auch wenn diese wahrscheinlich erscheint.

Weiterhin limitierend bezüglich der erzielten Resultate könnten nicht erfasste Parameter wie beispielsweise die Zeit bis zur ersten Antibiotika Gabe auswirken. Die Zeitdauer bzw. der Zeitverzug bis zur Erstgabe eines Antibiotikums bei ambulant erworbener Pneumonie hat sich in einzelnen Studien als Einflussfaktor bezüglich des Outcomes herauskristallisiert, war jedoch bei klinisch stabilen Patienten mit mittelschwerer Pneumonie im Gegensatz zur Leitlinienkonkordanz nicht mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert (83–85).

Weiter ist Mortalität als alleiniger Outcome Parameter nicht ausschließlich, da auch Therapieversagen, Toxizität/Nebenwirkungen, Zeit zur klinischen Stabilisierung (als Patienten Outcome) und 30-Tage Wiederaufnahme und nicht zuletzt auch Kosten für den Patienten und das Gesundheitswesen eine wichtige Rolle spielen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Interventionsstudie hatte als Ziel, durch einfache Maßnahmen eine Verbesserung im Management der ambulant erworbenen Pneumonie stationärer Patienten durch eine höhere Adhärenz an die bestehende Leitlinie zu erzielen. Die Hypothese war auch, dass eine Verbesserung in der Compliance zur leitlinienkonformen Therapie zu einer Verbesserung im klinischen Verlauf führen würde.

Unsere Studie konnte zeigen, dass eine gute Leitlinienkonkordanz in der Therapie das Outcome der ambulant erworbenen Pneumonie bezüglich der Mortalität verbessern kann und dies durch einfache Schulungsmaßnahmen und die zur Verfügung gestellten Merkhilfen erreicht wird.

Die Ausgangssituation zeigt auch, wie gering der Durchdringungsgrad von Leitlinien bezüglich einer häufig auftretenden schwerwiegenden Infektionserkrankung im Krankenhausalltag sein kann. Wir denken, dass unsere Erfahrungen durchaus auf andere Einrichtungen übertragen werden können. Aus diesem Grunde muss gefordert werden, dass ABS-Maßnahmen zwingend implementiert, geschult und regelmäßig überprüft werden. Nur so kann neben der Auswahl des korrekten Präparats auch eine Leitlinienkonkordanz bzgl. Diagnostik, Therapiebeginn, Dosis, Dauer, Applikationsform und Applikationsfrequenz erreicht werden. Hierzu müssen individuelle Risiken der Patienten anhand von etablierten Scoring Systemen erkannt und berücksichtigt werden. So kann die Krankenhausmortalität durch einfache kostengünstige Maßnahmen und einer leitlinienkonformen Therapie reduziert und das Outcome der Patienten verbessert werden. Aufgrund von wechselndem Personal und Rotation in der ärztlichen Ausbildung erscheint hier ein kontinuierliches Audit und Feedback notwendig und könnte die Leitlinienkonkordanz weiter verbessern.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ABS Antibiotic Stewardship

AG Antigen

BAL bronchoalveoläre Lavage

BLI Betalaktamase-Inhibitor

CAP Community acquired Pneumonia

COPD Chronic obstructive pulmonary disease

CRP C-reaktives Protein

DRG Diagnosis related groups – diagnosebezogene Fallgruppierung

HCAP health care assoziierte Pneumonie

i.v. intravenös

n.s. nicht signifikant

o.n.A. ohne nähere Angabe

paVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCT Procalcitonin

PSI Pneumonie severity index

Std Standardabweichung

Z.n. Zustand nach, stattgehabte Erkrankung

6.2 Abbildungsverzeichnis

	Seite
- Abbildung 1: Darstellung des Studiendesigns	20
- Abbildung 2: Pocket für die Kitteltasche mit Risikostratifizierung nach CRB65-Score, Risikofaktoren, Substanzwahl und Applikationsart zur kalkulierten Initialtherapie	25
- Abbildung 3: Übersicht über gesamte Anzahl erfasster Patienten nach CRB65-Score	27
- Abbildung 4: Verteilung der Patienten mit leichter und mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie	28
- Abbildung 5: Übersicht über die Verteilung der Risikofaktoren bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Pneumonie	30
- Abbildung 6: Leitlinienkonkordanz bei leichten Pneumonien	33
- Abbildung 7: Leitlinienkonkordanz bei mittelschweren Pneumonien	34
- Abbildung 8: Entwicklung des Anteils der Aminopenicilline / Betalaktamase-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit einem Makrolid	37
- Abbildung 9: Entwicklung des Anteils der Chinolone als Monotherapie oder in Kombination mit einem Makrolid	38
- Abbildung 10: Entwicklung des Anteils des Breitspektrumaminopenicillins Piperacillin mit Betalaktamase-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit einem Makrolid	39
- Abbildung 11: Entwicklung des Anteils der Cephalosporine als Monotherapie oder in Kombination mit einem Makrolid	40
- Abbildung 12: Krankenhausmortalität bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie	42
- Abbildung 13: Effectplots für relevante Faktoren mit Einfluss auf die Mortalität	44
- Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Schweregrad der Pneumonie und Mortalität	45
- Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Leitlinienkonkordanz der Pneumonie Therapie und Mortalität	45

6.3 Tabellenverzeichnis

	Seite
- Tabelle 1: CRB65-Score zur Entscheidung bzgl. stationärer Behandlung der Pneumonie und Schweregradeinteilung	9
- Tabelle 2: Modifizierter ATS-Score zur Risikostratifizierung und Entscheidung bzgl. Behandlung auf einer Intensivstation	10
- Tabelle 3: Wissenschaftliche Publikationen zum Thema ambulant erworbene Pneumonie und Antibiotic Stewardship in chronologischer Reihenfolge	13
- Tabelle 4: Exkludierte Diagnosen des ICD-10-Codes J18.	22
- Tabelle 5: DRGs „J18.-Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet“, die in der Datenerhebung berücksichtigt wurden	22
- Tabelle 6: Pneumonie Schweregrad bei Aufnahme anhand des CRB65-Scores	27
- Tabelle 7: Demographische Daten der Patienten mit Häufigkeiten an Risikofaktoren und Notwendigkeit einer Intensivtherapie oder Beatmung	29
- Tabelle 8: Rate an Röntgen-Thorax Untersuchungen und Nachweis von Konsolidierungen in der primären Röntgen-Thorax-Untersuchung	31
- Tabelle 9: Anteil an entnommener mikrobiologischer Diagnostik	32
- Tabelle 10: Leitlinienkonkordanz bzgl. der primären Substanzwahl zur antibiotischen Therapie	33
- Tabelle 11: Art und Dauer der Antibiotikatherapie	35
- Tabelle 12: Dauer der parenteralen Applikation der antibiotischen Therapie, Anzahl an Patienten mit Sequenztherapie / bzw. Therapiewechsel im Verlauf	36
- Tabelle 13: Darstellung der Krankenhausaufenthaltsdauer	41
- Tabelle 14: Krankenhausaufenthaltsdauer in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pneumonie	41
- Tabelle 15: Mortalitätsrate bei leichten Pneumonien	42
- Tabelle 16: Mortalitätsrate bei mittelschweren Pneumonien	42
- Tabelle 17: Einfluss verschiedener Faktoren auf die Mortalität	43

	Seite
- Tabelle 18: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie einer leichten ambulant erworbenen Pneumonie ohne Risikofaktoren	73
- Tabelle 19: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie einer leichten ambulant erworbenen Pneumonie mit Risikofaktoren	73
- Tabelle 20: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie für hospitalisierte Patienten mit mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie	73
- Tabelle 21: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie für hospitalisierte Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie ohne Indikation für eine gegen P. aeruginosa wirksame empirische Therapie	74
- Tabelle 22: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie für hospitalisierte Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie mit Indikation für eine gegen P. aeruginosa wirksame empirische Therapie	74

6.4 Anlagen

Anlage 1: „Case record form“ zur Prüfung der Konkordanz mit der S3 Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonie

<h1>ABS-Projekt</h1>		
Case Record Form zur Prüfung der Konkordanz mit S3-Leitlinien ambulant erworbene Pneumonie (CAP)		
Krankenhaus St.Joseph-Hospital		
Pat.-ID (Fallnummer)		
Geb.-Datum		
Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/>	weiblich <input type="checkbox"/>
1. Station		
Station	konservativ <input type="checkbox"/>	intensiv <input type="checkbox"/>
	beatmet <input type="checkbox"/>	Beatmungstage
2. Schweregradeinteilung der CAP		
mit Risikofaktoren		
- Antibiotika-Vortherapie (innerhalb von 3 Monaten)	<input type="checkbox"/>	
- Bewohner von Altenheim	<input type="checkbox"/>	
- Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/>	
- Leberzirrhose	<input type="checkbox"/>	
- Niereninsuff, terminal	<input type="checkbox"/>	
- Z.n. Schlaganfall mit Defekt	<input type="checkbox"/>	
3. CRB65-Score bei <u>Aufnahme</u>		
	(Bitte Werte eintragen !)	Punkte
Atemfrequenz (/min)		
Diastolischer / systolischer Blutdruck		
Bewußtseinstörung	Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>	
Alter (Jahre)		
4. Antibiotikatherapie		
Monotherapie <input type="checkbox"/>	Kombinationstherapie <input type="checkbox"/>	
Sequenztherapie (iv./oral) <input type="checkbox"/>	Therapiewechsel <input type="checkbox"/>	

A. Antibiotika gem. S3-Leitlinie

	Substanz	Applikationsart (oral / iv.)	Dosierung	Dauer (Tage)
<input type="checkbox"/>	Amoxicillin / Clavulansäure			
<input type="checkbox"/>	Ampicillin / Sulbactam			
<input type="checkbox"/>	Azithromycin			
<input type="checkbox"/>	Clarithromycin			
<input type="checkbox"/>	Roxithromycin			
<input type="checkbox"/>	Levofloxacin			
<input type="checkbox"/>	Moxifloxacin			
<input type="checkbox"/>	Cefuroxim			
<input type="checkbox"/>	Ceftriaxon			
<input type="checkbox"/>	Imipenem			
<input type="checkbox"/>	Meropenem			
Freitext zur Antibiotikatherapie				

B. Sonstige AB-Therapie

	Substanz	Applikationsart (oral / iv.)	Dosierung	Dauer (Tage)
<input type="checkbox"/>	Amoxicillin			
<input type="checkbox"/>	Amikacin			
<input type="checkbox"/>	Ciprofloxacin			
<input type="checkbox"/>	Cefotaxim			
<input type="checkbox"/>	Cefepim			
<input type="checkbox"/>	Doxycyclin			
<input type="checkbox"/>	Gentamicin			
<input type="checkbox"/>	Piperacillin / Sulbactam			
<input type="checkbox"/>	Tobramycin			
Freitext zur Antibiotikatherapie:				

5. Mikrobiologische / virologische Diagnostik

Blutkulturen	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
Sputumuntersuchung	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
Legionellen-Ag (Urin)	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>

6. Blutuntersuchungen

Kleines Blutbild	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
Leukozytendifferenzierung	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
CRP	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
Procalcitonin	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
E.-Lyte, Kreatinin, Blutzucker, GPT, G-GT	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>

7. Röntgen-Thorax

Durchgeführt	<input type="checkbox"/>	Nicht durchgeführt	<input type="checkbox"/>
Infiltrat	nicht nachgewiesen <input type="checkbox"/>	nachgewiesen	<input type="checkbox"/>

Anlage 2: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie einer ambulant erworbenen Pneumonie

Tabelle 18: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie einer leichten ambulant erworbenen Pneumonie ohne Risikofaktoren.

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Applikationsart	Therapiedauer
Mittel der Wahl			
Aminopenicillin			
- Amoxicillin	> 70 kg: 3x 1 g < 70 kg: 3 x 0,75 g	oral	5 – 7 Tage
Alternativen			
Makrolid			
- Azithromycin	1 x 500 mg	oral	3 Tage
- Clarithromycin	2 x 500 mg	oral	5 – 7 Tage
- Roxithromycin	1 x 300 mg	oral	5 – 7 Tage
oder			
Tetracyclin			
- Doxycyclin	1 x 200 mg initial > 70 kg 1 x 200 mg < 70 kg 1x 100 mg	oral	5 – 7 Tage

Tabelle 19: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie einer leichten ambulant erworbenen Pneumonie mit Risikofaktoren.

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Applikationsart	Therapiedauer
Mittel der Wahl			
Betalaktam			
- Amoxicillin/ Clavulansäure	2 x 875/125 mg	oral	5 – 7 Tage
- Sultamicillin	2 x 0,75 mg	oral	5 – 7 Tage
Alternative			
Fluorchinolon			
- Levofloxacin	1 x 500 mg	oral	5 – 7 Tage
- Moxifloxacin	1 x 400 mg	oral	5 – 7 Tage

Tabelle 20: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie für hospitalisierte Patienten mit mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonie.

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Applikationsart	Therapiedauer
Betalaktam			
- Amoxicillin/ Clavulansäure	3 x 2,2 g	i.v.	5 – 7 Tage
- Ampicillin/ Sulbactam	3 x 3,0 g	i.v.	5 – 7 Tage

- Cefuroxim	3 x 1,5 g	i.v.	5 – 7 Tage
- Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v.	5 – 7 Tage
- Cefotaxim	3 x 2 g	i.v.	5 – 7 Tage
mit oder ohne Makrolid			5 – 7 Tage
oder			
Fluorchinolon			
- Levofloxacin	1 x 500 mg	i.v.	5 – 7 Tage
- Moxifloxacin	1 x 400 mg	i.v.	5 – 7 Tage
bei ESBL-Risiko oder Vortherapie (mit Penicillin, Cephalosporin)			
Carbapenem			
- Ertapenem	1 x 1 g	i.v.	5 – 7 Tage
mit oder ohne Makrolid			5 – 7 Tage

Tabelle 21: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie für hospitalisierte Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie ohne Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie. * Bei Risiko für Infektion mit Enterobacteriaceae inkl. ESBL
**Im septischen Schock und bei invasiver Beatmung Kombination mit Betalaktam.

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Applikationsart	Therapiedauer
Betalaktam			
- Piperacillin/ Tazobactam	3 x 4,5 g	i.v.	8 – 10 Tage
- Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v.	8 – 10 Tage
- Cefotaxim	3 x 2 g	i.v.	8 – 10 Tage
- Ertapenem*	1 x 1 g	i.v.	8 – 10 Tage
plus Makrolid			8 – 10 Tage
Alternative			
Fluorchinolon **			
- Levofloxacin	2 x 500 mg	i.v.	8 – 10 Tage
- Moxifloxacin	1 x 400 mg	i.v.	8 – 10 Tage

Tabelle 22: Empfehlung zur kalkulierten Initialtherapie für hospitalisierte Patienten mit schwerer ambulant erworbener Pneumonie mit Indikation für eine gegen *P. aeruginosa* wirksame empirische Therapie. * Bei klinischem Ansprechen ist eine Deeskalation möglich
**Weitere Dosierung nach Spiegelbestimmung.

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Applikationsart	Therapiedauer
Pseudomonaswirksames Betalaktam			
- Piperacillin/ Tazobactam	3 x 4,5 g	i.v.	8 – 15 Tage
- Cefepim	3 x 2 g	i.v.	8 – 15 Tage

- Imipenem	3 x 1 g	i.v.	8 – 15 Tage
- Meropenem	3 x 1 g	i.v.	8 – 15 Tage
plus Fluorchinolon			
- Levofloxacin	2 x 500 mg	i.v.	*
- Ciprofloxacin	3 x 400 mg	i.v.	*
oder			
plus Aminoglycosid <u>und</u> Makrolid			
- Amikain	15 mg/kg KG **	i.v.	3 Tage
- Gentamicin	5 – 7 mg/kg KG **	i.v.	3 Tage
- Tobramycin	5 – 7 mg/kg KG **	i.v.	3 Tage

7. Literaturverzeichnis

1. Kolditz M, Tesch F, Mocke L, Höffken G, Ewig S, Schmitt J. Epidemiologie und Risikofaktoren der CAP im ambulanten und stationären Bereich: Eine Populationsbasierte Kohortenstudie. *Pneumologie*. 2016;70(12):826–30.
2. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, Altiner A, Albrich W, Drömann D, Flick H, Gatermann S, Krüger S, Nehls W, Panning M, Rademacher J, Rohde G, Rupp J, Schaaf B, Heppner H-J, Krause R, Ott S, Welte T, Witznath M. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021 [Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGI), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN), the German Viological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (ÖGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (ÖGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI)]. *Pneumologie*. 2021;75(9):665–729.
3. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie--Update 2009. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ [Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAPNETZ Germany]. *Pneumologie*. 2009;63(10):e1-68.
4. Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Grabein B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H. S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen [S3-guideline on ambulant acquired pneumonia and deep airway infections]. *Pneumologie*. 2005;59(9):612–64.
5. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006;260(1):93–101.
6. DART_2020_Bericht_dt_Bundesregierung.

7. Kern WV. Rationale Antibiotikaverordnung in der Humanmedizin. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2018;61(5):580–8.
8. With K de, Wilke K, Först G, Kramme E, Kern WV. Antibiotic Stewardship (ABS) in Akutkrankenhäusern – neue Erfahrungen und Empfehlungen [Hospital Antibiotic Stewardship - New Guidelines and New Findings]. Dtsch Med Wochenschr. 2017;142(3):177–82.
9. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):56–66.
10. Dean NC, Silver MP, Bateman KA, James B, Hadlock CJ, Hale D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. The American journal of medicine. 2001;110(6):451–7.
11. Capelastegui A, España PP, Quintana JM, Gorordo I, Ortega M, Idoiaga I, Bilbao A. Improvement of process-of-care and outcomes after implementing a guideline for the management of community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after design study. Clin Infect Dis. 2004;39(7):955–63.
12. Marras TK, Jamieson L, Chan CK. Inpatient care of community-acquired pneumonia: the effect of antimicrobial guidelines on clinical outcomes and drug costs in Canadian teaching hospitals. Can Respir J. 2004;11(2):131–7.
13. Uchikura T, Hashiguchi M, Suzuki Y, Takeshita K, Tuchimoto K, Ikeda S, Sakamaki H, Shimizu K, Abe T, Mochizuki M. Effect on duration of antibiotic therapy and drug cost by introducing critical pathway for patients with CAP in Japan. Yakugaku Zasshi. 2005;125(8):659–63. jpn.
14. Yealy DM, Auble TE, Stone RA, Lave JR, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Obrosky DS, Mor MK, Whittle J, Fine MJ. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2005;143(12):881–94.

15. Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006;130(3):794–9.
16. Serisier DJ, Bowler SD. Effect of a simple educational intervention on the hospital management of community-acquired pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2007;12(3):389–93.
17. Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? *Eur Respir J*. 2008;32(4):902–10.
18. Frei CR, Bell AM, Traugott KA, Jaso TC, Daniels KR, Mortensen EM, Restrepo MI, Oramasionwu CU, Ruiz AD, Mylchreest WR, Sikirica V, Raut MR, Fisher A, Schein JR. A clinical pathway for community-acquired pneumonia: an observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11188.
19. Mansouri MD, Cadle RM, Agbahiwe SO, Musher DM. Impact of an antibiotic restriction program on antibiotic utilization in the treatment of community-acquired pneumonia in a Veterans Affairs Medical Center. *Infection*. 2011;39(1):53–8.
20. Conterno LO, Moraes FY de, Silva Filho CRd. Implementation of community-acquired pneumonia guidelines at a public hospital in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2011;37(2):152–9.
21. Silveira CD, Ferreira CS, Corrêa RdA. Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2012;38(2):148–57.
22. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG, Cosgrove SE. Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Shortening the Duration of Therapy for Community-Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(11):1581–7.
23. Ostrowsky B, Sharma S, DeFino M, Guo Y, Shah P, McAllen S, Chung P, Brown S, Paternoster J, Schechter A, Yongue B, Bhalla R. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(6):566–72.

24. Engel MF, Bruns AHW, Hulscher MEJL, Gaillard CAJM, Sankatsing SUC, van Teding Berkhout F, Emmelot-Vonk MH, Kuck EM, Steeghs MHM, den Breeijen JH, Stellato RK, Hoepelman AIM, Oosterheert JJ. A tailored implementation strategy to reduce the duration of intravenous antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1897–908.
25. Costantini E, Allara E, Patrucco F, Faggiano F, Hamid F, Balbo PE. Adherence to guidelines for hospitalized community-acquired pneumonia over time and its impact on health outcomes and mortality. *Intern Emerg Med*. 2016;11(7):929–40.
26. DiDiodato G, McArthur L, Beyene J, Smieja M, Thabane L. Evaluating the impact of an antimicrobial stewardship program on the length of stay of immune-competent adult patients admitted to a hospital ward with a diagnosis of community-acquired pneumonia: A quasi-experimental study. *Am J Infect Control*. 2016;44(5):e73-9.
27. Haas MK, Dalton K, Knepper BC, Stella SA, Cervantes L, Price CS, Burman WJ, Mehler PS, Jenkins TC. Effects of a Syndrome-Specific Antibiotic Stewardship Intervention for Inpatient Community-Acquired Pneumonia. *Open forum infectious diseases*. 2016;3(4):ofw186.
28. Almatar M, Peterson GM, Thompson A, McKenzie D, Anderson T, Zaidi STR. Clinical Pathway and Monthly Feedback Improve Adherence to Antibiotic Guideline Recommendations for Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0159467.
29. Tomczyk S, Jain S, Bramley AM, Self WH, Anderson EJ, Trabue C, Courtney DM, Grijalva CG, Waterer GW, Edwards KM, Wunderink RG, Hicks LA. Antibiotic Prescribing for Adults Hospitalized in the Etiology of Pneumonia in the Community Study. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(2):ofx088.
30. Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, Takeshima H, Hasegawa W, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Nagase T. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation. *Respir Investig*. 2017;55(1):39–44.
31. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):547–53.

32. Thiessen K, Lloyd AE, Miller MJ, Homco J, Gildon B, O'Neal KS. Assessing guideline-concordant prescribing for community-acquired pneumonia. *International journal of clinical pharmacy*. 2017;39(4).
33. Nie XM, Li YS, Yang ZW, Wang H, Jin SY, Jiao Y, Metersky ML, Huang Y. Initial empiric antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in Chinese hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(6):658.e1-658.e6.
34. Zhu L, Bai J, Chen Y, Di Xue. Effects of a clinical pathway on antibiotic use in patients with community-acquired pneumonia: a multi-site study in China. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):471.
35. Foolad F, Huang AM, Nguyen CT, Colyer L, Lim M, Grieger J, Li J, Revolinski S, Mack M, Gandhi T, Wainaina JN, Eschenauer G, Patel TS, Marshall VD, Nagel J. A multicentre stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1402–7.
36. Gordon K, Stevens R, Westley B, Bulkow L. Impact of an antimicrobial stewardship program on outcomes in patients with community-acquired pneumonia admitted to a tertiary community hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(11 Supplement 2):S42-S50.
37. Han X, Zhou F, Li H, Xing X, Chen L, Wang Y, Zhang C, Liu X, Suo L, Wang J, Yu G, Wang G, Yao X, Yu H, Wang L, Liu M, Xue C, Liu B, Zhu X, Li Y, Xiao Y, Cui X, Li L, Purdy JE, Cao B. Effects of age, comorbidity and adherence to current antimicrobial guidelines on mortality in hospitalized elderly patients with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):192.
38. Fally M, Plessen C v., Anhøj J, Benfield T, Tarp B, Clausen LN, Kolte L, Diernaes E, Molzen L, Seerup R, Israelsen S, Hellesøe A-MB, Ravn P. Improved treatment of community-acquired pneumonia through tailored interventions: Results from a controlled, multicentre quality improvement project. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234308.
39. O'Kelly B, Rueda-Benito A, O'Regan M, Finan K. An audit of community-acquired pneumonia antimicrobial compliance using an intervention bundle in an Irish hospital. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020;23.
40. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C,

- Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415–27.
41. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoeffken G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062–9.
 42. Egelund GB, Jensen AV, Andersen SB, Petersen PT, Lindhardt BØ, Plessen C v., Rohde G, Ravn P. Penicillin treatment for patients with Community-Acquired Pneumonia in Denmark: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):66.
 43. Sharp AL, Jones JP, Wu I, Huynh D, Kocher KE, Shah NR, Gould MK. CURB-65 Performance Among Admitted and Discharged Emergency Department Patients With Community-acquired Pneumonia. *Acad Emerg Med*. 2016;23(4):400–5.
 44. Ewig S, Höffken G, Kern WV, Rohde G, Flick H, Krause R, Ott S, Bauer T, Dalhoff K, Gattermann S, Kolditz M, Krüger S, Lorenz J, Pletz M, Roux A de, 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;70(3):151–200.
 45. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, Wood V, Hill AT. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878–83.
 46. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243–50.
 47. Petersen PT, Egelund GB, Jensen AV, Andersen SB, Pedersen MF, Rohde G, Ravn P. Associations between biomarkers at discharge and co-morbidities and risk of readmission after community-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(6):1103–11.

48. Blasi F, Garau J, Medina J, Ávila M, McBride K, Ostermann H. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res.* 2013;1444.
49. Uematsu H, Hashimoto H, Iwamoto T, Horiguchi H, Yasunaga H. Impact of guideline-concordant microbiological testing on outcomes of pneumonia. *Int J Qual Health Care.* 2014;26(1):100–7.
50. Sanyal S, Smith PR, Saha AC, Gupta S, Berkowitz L, Homel P. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(1):346–8.
51. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan MA. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest.* 2001;119(1):181–4.
52. Chalasani NP, Valdecanas MA, Gopal AK, McGowan JE, Jurado RL. Clinical utility of blood cultures in adult patients with community-acquired pneumonia without defined underlying risks. *Chest.* 1995;108(4):932–6.
53. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med.* 2001;95(1):78–82.
54. Chaisuksant S, Koonsuwan A, Sawanyawisuth K. Appropriateness of obtaining blood cultures in patients with community acquired pneumonia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2013;44(2):289–94.
55. Torres A, Cillóniz C, Ferrer M, Gabarrús A, Polverino E, Villegas S, Marco F, Mensa J, Menéndez R, Niederman M. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1353–63.
56. Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang F-Y, Charles PGP, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AIM, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale T-L, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró Ò, Murdoch DR, Nuermberger E, Paolini R, Perelló R, Snijders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60273.

57. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202–9.
58. Bonsignore M, Balamitsa E, Nobis C, Tafelski S, Geffers C, Nachtigall I. Antibiotic stewardship an einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung: Eine retrospektive Observationsstudie [Antibiotic stewardship in a basic care hospital: A retrospective observational study]. *Der Anaesthesist.* 2018;67(1):47–55.
59. Karch A, Castell S, Schwab F, Geffers C, Bongartz H, Brunkhorst FM, Gastmeier P, Mikolajczyk RT. Proposing an empirically justified reference threshold for blood culture sampling rates in intensive care units. *J Clin Microbiol.* 2015;53(2):648–52.
60. Cillóniz C, Gabarrús A, Almirall J, Amaro R, Rinaudo M, Traverso C, Niederman M, Torres A. Bacteraemia in outpatients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2016;47(2):654–7.
61. Austrian R, Gold J. Pneumococcal Bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med.* 1964;60:759–76.
62. Seifert H, Abele-Horn M, Fätkenheuer G, Glück T, Jansen B, Kern WV, Mack D, Plum G, Reinert RR, Roos R, Salzberger B, Shah PM, Ullmann U, Weiß M, Welte T, Wisplinghoff H, Mauch H. Blutkulturdiagnostik: Sepsis, Endokarditis, Katheterinfektionen, Teil I. 2nd ed. Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards. München: Elsevier Urban & Fischer; 2007. 58 p. Fachgruppe "Diagnostische Verfahren in der Mikrobiologie" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM).
63. Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, Terasawa T. Sputum Gram Stain for Bacterial Pathogen Diagnosis in Community-acquired Pneumonia: A Systematic Review and Bayesian Meta-analysis of Diagnostic Accuracy and Yield. *Clin Infect Dis.* 2020;71(3):499–513.
64. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, Maltezos E, Pneumatikos I, Froudarakis M, Anevlavis E, Bouros D. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia. *J Infect.* 2009;59(2):83–9.
65. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;31(2):347–82.

66. Lentino JR, Lucks DA. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 1987;25(5):758–62.
67. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest.* 2009;136(6):1576–85.
68. Pierre DM, Baron J, Yu VL, Stout JE. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16(1):59.
69. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(7):1065–79.
70. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clinical Infectious Diseases.* 2007;44(2):159–77.
71. Giguère A, Légaré F, Grimshaw J, Turcotte S, Fiander M, Grudniewicz A, Makosso-Kallyth S, Wolf FM, Farmer AP, Gagnon M-P. Printed educational materials: effects on professional practice and healthcare outcomes. *CDSR.* 2012.
72. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman A, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, Forsetlund L, Bainbridge D, Freemantle N, Davis D, Haynes RB, Harvey E. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. *CDSR.* 2007.
73. Hadfield J, Bennett L. Determining best outcomes from community-acquired pneumonia and how to achieve them. *Respirology (Carlton, Vic.).* 2018;23(2):138–47.
74. Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) - guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS ONE.* 2017;12(3):e0174584.
75. Baum H v., Welte T, Marre R, Suttorp N, Ewig S. Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *European Respiratory Journal.* 2010;35(3):598–615.

76. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJR, Thijsen SFT, Hoepelman AIM, Kluytmans JAJW, Boersma WG, Compaijen CJ, van der Wall E, Prins JM, Oosterheert JJ, Bonten MJM. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1312–23.
77. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):77.
78. McEvoy C, Micek ST, Reichley RM, Kan J, Hoban A, Hoffmann J, Shorr AF, Kollef MH. Macrolides Are Associated with a Better Survival Rate in Patients Hospitalized with Community-Acquired But Not Healthcare-Associated Pneumonia. *Surgical Infections.* 2014;15(3):283–9.
79. Arnold FW, Lopardo G, Wiemken TL, Kelley R, Peyrani P, Mattingly WA, Feldman C, Gnoni M, Maurici R, Ramirez JA, Arnold F, Ramirez J, Ayesu K, File T, Burdette S, Blatt S, Restrepo M, Bordon J, Gross P, Musher D, Marrie T, Weiss K, Roig J, Lode H, Welte T, Aliberti S, Blasi F, Cosentini R, Legnani D, Franzetti F, Montano N, Cervi G, Rossi P, Voza A, Ostrowsky B, Pesci A, Nava S, Viale P, Galavatti V, Patricia A, Dimas C, Piro R, Viscoli C, Torres A, Valenti V, Ojales DP, Bodi M, Porras J, Rello J, Menendez R, Stolz D, Schuetz P, Haubitz S, Chalmers J, Fardon T, Benchetrit G, Rodriguez E, Corral J, Gonzalez J, Vedia L de, Luna C, Martinez J, Marzoratti L, Rodriguez M, Videla A, Saavedra F, Lopez H, Victorio C, Riera F, Jimenez P, Fernandez P, Parada M, Fuenzalida AD, Riquelme R, Barros M, Luna JM, Toala I, Oze de Morvil GA, Fernandez R, Aiello G, Alvarez P, Soca A, Arteta F, Delgado J, Levy G, Rivero L, Rodriguez B, Mirabal MP, Mateo M, Mendoza M. Macrolide therapy is associated with lower mortality in community-acquired bacteraemic pneumonia. *Respir Med.* 2018;140:115–21.
80. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2CD003543.
81. DiDiodato G, McAthur L. Transition from a dedicated to a non-dedicated, ward-based pharmacist antimicrobial stewardship programme model in a non-academic hospital and its impact on length of stay of patients admitted with pneumonia: a prospective observational study. *BMJ Open Qual.* 2017;6(2).
82. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(10):1209–28.

83. Marti C, John G, Genné D, Prendki V, Rutschmann OT, Stirnemann J, Garin N. Time to antibiotics administration and outcome in community-acquired pneumonia: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Eur J Intern Med.* 2017;4358–61.
84. Yu KT, Wyer PC. Evidence-based emergency medicine/critically appraised topic. Evidence behind the 4-hour rule for initiation of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2008;51(5):651-62, 662.e1-2.
85. Fally M, Israelsen S, Benfield T, Tarp B, Ravn P. Time to antibiotic administration and patient outcomes in community-acquired pneumonia: results from a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):406–12.
86. Eekholm S, Ahlström G, Kristensson J, Lindhardt T. Gaps between current clinical practice and evidence-based guidelines for treatment and care of older patients with Community Acquired Pneumonia: a descriptive cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):73.
87. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA.* 2016;315(6):593–602.
88. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58(5):377–82.
89. Luna CM, Palma I, Niederman MS, Membriani E, Giovini V, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez J. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(9):1519–26.

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zu allererst möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ambrosch bedanken, der nicht nur die Idee zu dieser Arbeit hatte, sondern dieses Projekt eng begleitet und die Entstehung der Arbeit durch umgehende und stetige Korrektur erst möglich gemacht und umfassend unterstützt hat. Ein riesengroßes Dankeschön hierfür, sowie für die Geduld und Motivation.

Weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. Michael Pfeifer und Dr. med. Marc Lepiorz, die bei der Vergabe des Themas an mich gedacht haben und somit der Kontakt zu Prof. Dr. med. Andreas Ambrosch entstehen konnte.

Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. Frank Klawonn vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Biostatistics, Braunschweig, der bzgl. der statistischen Auswertung einen unersetzbaren Teil zur Arbeit beigetragen hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Thomas Brin und Janika Basedow vom St. Joseph-Hospital Bremerhaven für die Zusammenstellung der Daten.

Ein großer Dank gilt nicht zuletzt meiner lieben Familie, vor allem meinen Eltern und meiner Schwester, die mich unterstützt haben und schon fast nicht mehr an die Fertigstellung der Arbeit geglaubt haben: Die Flasche Champagner kann aus dem Keller geholt werden!

In Liebe gewidmet ist die Arbeit in Erinnerung meiner stets stolzen Oma Anna Aschenbrenner, meinem tollen Mann Andreas und meinen über alles geliebten Söhnen Paul und Max!

