

Pneumologie 2013 · 10 [Suppl 1]:31–38
 DOI 10.1007/s10405-012-0646-3
 Online publiziert: 19. Juni 2013
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion

N. Konietzko, Essen
 R. Loddenkemper, Berlin

T. Welte¹ · J. Lorenz²

¹ Abteilung Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover

² Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (Infektiologie, Schlafmedizin), Klinikum Lüdenschied, Märkische Kliniken, Lüdenschied

Bronchopulmonale Infektionen

Fortschritte in den letzten 10 Jahren und Perspektiven für die weitere Entwicklung

Bronchopulmonale Infektionen sind neben Durchfallerkrankungen weltweit die häufigste Form der Infektion. Sie sind neben Rückenschmerzen einer der wesentlichen Gründe für eine Vorstellung beim Hausarzt und tragen damit wesentlich zu den Kosten der Gesundheitssysteme weltweit bei.

Unterschiede im Erregerspektrum und daraus bedingte Unterschiede in Diagnostik und Therapie haben zu der in **Infobox 1** angeführten Einteilung der bronchopulmonalen Infekte geführt. Nosokomiale Infektionen, bei denen vor allem multiresistente Erreger eine Rolle spielen [1] und Infektionen bei immunsupprimierten Patienten, bei denen eine Reihe von für den immunkompetenten Patienten nicht pathogene, sog. opportunistische Erreger wie *Pneumocystis jirovecii*, Cytomegalievirus, Aspergillus, u. a. eine Rolle spielen, sind nicht Gegenstand dieser Übersichtsarbeit. Für den Interessierten sei auf andere Arbeiten verwiesen [2, 3].

Unter ambulant erworbenen bronchopulmonalen Infektionen versteht man Infektionen, die außerhalb der Klinik erworben wurden. Aufgrund der Inkubationszeit der wichtigsten Erreger wird eine Pneumonie auch innerhalb der ersten 48 h nach Krankenhausaufnahme noch als ambulant erworben bezeichnet [4]. Im Krankenhaus erworbene Infektionen werden nosokomial genannt [1]. Üb-

licherweise werden auch Infektionen, die innerhalb der ersten Woche nach Krankenhausentlassung auftreten, noch als nosokomial bezeichnet. Allerdings ist für die Frage der Besiedlung der Atemwege mit einem krankenhausspezifischen Erregerspektrum eher die Länge des Krankenhausaufenthalts, die Art und Dauer der im Krankenhaus verabreichten Antibiotika und die Art und Schwere der Grunderkrankung als die Zeit nach Entlassung verantwortlich.

2005 wurde in den amerikanischen Richtlinien eine Sonderform der ambulant erworbenen Pneumonie eingeführt [5], die im Englischen als „health care associated pneumonia“ (HCAP) benannte Form der Lungenentzündung bei Patienten mit häufigem Kontakt zu Einrichtungen des Gesundheitswesens (Dialysepatienten, Patienten im Alten- und Pflegeheim, Patienten nach Krankenhausentlassung). Die Bedeutung der HCAP-Definition für Diagnostik und Therapie wird jedoch in Europa angezweifelt [6].

Obere Atemwegsinfektionen

Definitionsgemäß umfasst der obere Atemweg den gesamten Bereich von den Nasennebenhöhlen bis zur Trachealbifurkation und damit die Krankheitsbilder der akuten Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis und Tracheitis. Mehr als 95% aller oberen Atemwegsinfektionen werden durch Viren hervorgerufen. Virusinfek-

tionen treten gehäuft in den Herbst- und Wintermonaten auf, der Grund hierfür ist nicht abschließend geklärt. Kalte und trockene Luft erhöhen die Suszeptibilität von Atemwegsepithelien für Erreger, möglicherweise führt die mangelnde Sonneneinstrahlung zu einer allgemeinen Verringerung der körpereigenen Immunität.

► Eine kausale Therapie für atemwegstypische Virusinfektionen gibt es nicht.

Selbst die für die „echte“ Grippe, die Influenza erhältlichen Neuraminidasehemmer beeinflussen den Krankheitsverlauf nur bedingt und das auch nur bei Einnahme innerhalb der ersten 36 h nach Infektionsbeginn [7]. Sie werden daher mit Ausnahme von schweren, überwachungspflichtigen Influenzainfektionen und – unter bestimmten Umständen – zur Primär-

Infobox 1 Einteilung von bronchopulmonalen Infektionen

Obere Atemwegsinfektion (Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis)
 Untere Atemwegsinfektion (Bronchitis, Bronchiolitis, Bronchiektasen)
 Ambulant erworbene Pneumonie
 Nosokomiale Pneumonie (Sonderform: beatmungsassoziierte Pneumonie)
 Atemwegsinfekte/Pneumonie beim immunsupprimierten Patienten

Tab. 1 Unterschiede zwischen AECB und ambulant erworbener Pneumonie. (Nach [15])

| Parameter | Akute Exazerbation | Pneumonie |
|--------------------------------|--|---|
| PaO ₂ | Hypoxie | Hypoxie |
| PaCO ₂ | Hyperkapnie | Hypokapnie |
| Temperatur | In der Regel kein Fieber | Meist Fieber |
| Sepsis | Nein | Häufig (bis 30% der hospitalisierten Patienten) |
| Ätiologie | 30% bakteriell 50% viral 20% nicht infektiös | 90% bakteriell 10% viral |
| Vitale Gefährdung primär durch | Ventilationsversagen | Oxygenierungsversagen und/oder Multiorganversagen |

prophylaxe nicht empfohlen. Die wesentliche Präventionsmaßnahme im Hinblick auf eine Influenzainfektion ist die jährliche Influenzaimpfung, die für alle über 60-Jährigen und alle chronisch Kranken von der ständigen Impfkommision empfohlen wird [8].

Diagnostische Maßnahmen werden bei oberen Atemwegsinfektionen nicht empfohlen (Ausnahme: Influenzaschnelltest während einer Influenzaepidemie), die Therapie ist symptomatisch.

Obwohl eine bakterielle Superinfektion bei oberen Atemwegsinfektionen nur selten auftritt, werden in Deutschland fast ein Drittel aller Patienten antibiotisch behandelt [9]. Wesentliche Gründe hierfür sind auf der einen Seite die Angst des Behandelnden eine bakterielle Infektion zu übersehen, auf der anderen Seite eine falsche Erwartungshaltung des Patienten, der sich von Antibiotika eine schnellere Heilung verspricht. Der Überverbrauch an Antibiotika hat jedoch wesentliche Konsequenzen: Einerseits ist es – weltweit – zu einem dramatischen Anstieg von Resistenzen wesentlicher Atemwegserreger gegen wichtige Antibiotika gekommen, was die Behandlungsmöglichkeiten deutlich verringert und gleichzeitig verteuert. Andererseits ist der Überverbrauch von Antibiotika zunehmend auch für schwere Nebenwirkungen verantwortlich. Am bedrohlichsten ist dabei die mit *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoe (CDAD, pseudomembranöse Colitis), deren Prävalenz stark von der Art der gewählten Antibiotika abhängt [10].

Der Reduktion des Antibiotikaverbrauchs im ambulanten Bereich kommt daher eine wesentliche Bedeutung zu. Allerdings darf durch inadäquate, zu spät

einsetzende Antibiotikatherapie nicht die Gesundheit des Patienten gefährdet werden.

Ein sicheres klinisches Zeichen, dass virale von bakteriellen Infektionen unterscheiden lässt, gibt es nicht. Höhere Temperaturen (>39°C) und Schüttelfrost sprechen eher für eine bakterielle Infektion. Es muss allerdings immer bedacht werden, dass die Fähigkeit des Organismus auf Infektionen mit Fieber zu reagieren, mit dem Alter abnimmt [11].

☒ Fehlende Temperaturerhöhung schließt eine Infektion nicht aus.

Die Verfärbung des Sputums (dunkelgelb bis grünlich) ist ein Hinweis, wenn auch kein Beweis, für eine bakterielle Infektion. In einigen nordeuropäischen Ländern und in den Niederlanden werden inzwischen Farbskalen eingesetzt, um vor Ort die Sputumfarbe zu objektivieren, da sich Patientenangaben als außerordentlich unzuverlässig gezeigt haben [12].

Der Stellenwert von Biomarkern in der Differenzierung von viralen und bakteriellen Infektionen ist unklar. Die Leukozytenbestimmung alleine erwies sich in einer Vielzahl von Studien als nicht ausreichend sensitiv, um die Antibiotikatherapie zu steuern. Procalcitonin (PCT) im Serum, ein für bakterielle Infektionen selektiverer Biomarker, wurde in einer Reihe von Studien untersucht, die aktuell in einer Cochrane-Analyse zusammenfassend analysiert wurden [13]. Dabei wurde in der Regel in den PCT-gesteuerten Armen eine Überprüfung der Indikation zur Antibiotikatherapie angeraten, wenn das PCT <0,25 ng/ml betrug, und ausdrücklich von einer Antibiotikatherapie abgeraten, wenn das PCT bei <0,1 ng/ml lag. Tat-

sächlich kam es zu einer deutlichen Reduktion der Antibiotikaverschreibung. In der klinischen Praxis konnte sich Procalcitonin aufgrund des hohen Preises und des Fehlens eines in der Praxis durchführbaren Schnelltests nicht durchsetzen. Eine jüngst publizierte Studie zeigt, dass ein C-reaktives Protein unter 30 mg/l Serum gegen eine bakterielle Infektion spricht [14].

Insgesamt gilt, dass eine antibiotische Therapie vor allem dann in Erwägung gezogen werden sollte, wenn neben den genannten klinischen und laborchemischen Parametern wesentliche Komorbiditäten vorliegen, weil diese eine bakterielle Infektion begünstigen. Wenn eine antibiotische Therapie der oberen Atemwegsinfektion erwogen wird, sollte sie den im Abschnitt „Ambulant erworbene Pneumonie“ aufgestellten Regeln folgen.

Untere Atemwegsinfektionen

In vielen Leitlinien wird zwischen einer unteren Atemwegsinfektion und einer ambulant erworbenen Pneumonie nicht unterschieden, da im Hinblick auf das Erregerspektrum und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Implikationen kein Unterschied besteht. Die einzige Ausnahme ist die Exazerbation der chronischen Bronchitis/COPD („acute exacerbation of chronic bronchitis“, AECB), die sich in einigen wesentlichen klinischen Parametern von der Pneumonie unterscheidet (☑ **Tab. 1**).

Die antibiotische Behandlung von Patienten mit einer AECB bleibt nach wie vor eines der umstrittensten Themen der pneumologischen Infektiologie. Auch die gerade erst veröffentlichte Cochrane-Analyse [16] zu diesem Thema zeigt zwar insgesamt einen Vorteil für die Gabe von Antibiotika zusätzlich zu einem oralen Kortikosteroidstoß (30–50 mg Prednisolonäquivalent tgl. für 5–7 Tage), allerdings kann nicht differenziert werden, welche Patienten von einer solchen Antibiotikagabe profitieren und welche Antibiotika zu bevorzugen sind. Grundsätzlich gilt, dass bei Vorliegen von allen drei der sog. Anthonisen-Kriterien, d. h. bei Vorliegen der Symptome zunehmende Dyspnoe, zunehmendes Sputumvolumen sowie

Verfärbung des Sputums [17], eine bakterielle Infektion anzunehmen ist. Je purulenter das Sputum und je schwerer der Patient erkrankt ist, umso eher sollten Antibiotika verabreicht werden; bei Patienten mit Überwachungspflicht immer.

Wesentliche Erreger, die bei AECB eine Rolle spielen sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catharrhalis*. Diese Erreger werden mit einer β -Lactam/Inhibitor-Kombination zuverlässig erfasst. Bei β -Laktam-Unverträglichkeit kommen respiratorische Fluorchinolone wie Moxi- oder Levofloxacin in Betracht. Bei Patienten mit schwerer COPD können gramnegative Enterobakterien (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) und Non-Fermenter (*Pseudomonas aeruginosa*, Acinetobacter, Stenotrophomonas) eine Rolle spielen, vor allem wenn Bronchiektasen vorliegen. **Abb. 1** gibt einen Vorschlag für das Vorgehen in der klinischen Praxis. Die Therapiedauer bei AECB sollte 5–7 Tage betragen.

Heute stehen von verschiedenen Firmen Multiplex-PCR-Verfahren zur Virusdiagnostik zur Verfügung. Das Problem bei all diesen Verfahren ist, dass in der Regel Material aus einem Rachenabstrich oder Rachenspülwasser zur Diagnostik verwendet wird, also Proben aus dem Bereich der oberen Atemwege. Gerade im Hinblick auf Virusinfektionen unterscheiden sich der obere und der untere Atemweg jedoch grundsätzlich.

Ein Virusnachweis im Rachen ist nicht prädiktiv für eine untere Atemwegsinfektion.

Daher sollte – mit Ausnahme von kontrollierten Studien – auf Virusuntersuchungen verzichtet werden.

Die Frage der Häufigkeit von Bronchiektasen bei COPD wird kontrovers diskutiert. Ältere Studien [18], die eine hohe Prävalenz von Bronchiektasen bei COPD zeigen, haben erhebliche methodische Mängel, weil sie selektierte Patientenkollektive untersucht haben und die radiologische Diagnose der Bronchiektasie in keiner Weise standardisiert wurde. Da sich die Therapieoptionen für die Bronchiektasenerkrankung deutlich erweitert haben, macht es Sinn, COPD-

Pneumologie 2013 · 10 [Suppl 1]:31–38 DOI 10.1007/s10405-012-0646-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

T. Welte · J. Lorenz

Bronchopulmonale Infektionen. Fortschritte in den letzten 10 Jahren und Perspektiven für die weitere Entwicklung

Zusammenfassung

Bronchopulmonale Infektionen umfassen ein weites Spektrum an Erkrankungen, das von oberen Atemwegsinfektionen wie der akuten Sinusitis oder Tracheitis über untere Atemwegsinfektionen (Exazerbation der COPD, Bronchiektasenerkrankung) bis zu verschiedenen Formen der Pneumonie reicht. Während bei den im wesentlichen durch Viren ausgelösten oberen Atemwegsinfektionen vor allem die Frage nach einer bakteriellen Superinfektion und damit die Entscheidung zur antibiotischen Therapie von Bedeutung sind, stehen bei den überwiegend bakteriellen unteren Atemwegsinfektionen und bei den Pneumonien die Risikostratifizierung und Differentialtherapie im Vordergrund. Um die immer noch hohe Sterblichkeit dieser Infektionen zu reduzieren und die zunehmende Resistenzentwicklung wichtiger Erreger zu stoppen, sind eine bessere Aus- und Weiter-

bildung im ärztlichen Bereich und eine umfangreichere Information von Patienten über das klinische Erscheinungsbild, Komplikationen, Therapie, aber vor allem auch über Präventionsmaßnahmen notwendig. Aufgrund der Resistenzentwicklung wichtiger Erreger ist die Entwicklung nichtantibiotischer Therapiestrategien ein besonderes Anliegen für die Zukunft. Dafür sind ein besseres Verständnis der Infektions-/Wirtsreaktion und der Mechanismen des infektionsbedingten Entzündungsprozesses wesentliche Voraussetzungen.

Schlüsselwörter

Pneumonie · Obere Atemwegsinfektion · Antibakterieller Wirkstoff · Antibakterielle Arzneimittelresistenz · Mehrfache Arzneimittelresistenz

Bronchopulmonary infections. Progress in the last decade and perspectives for further development

Abstract

Bronchopulmonary infections cover a broad spectrum of diseases extending from upper airway infections, such as acute sinusitis and tracheitis through lower airway infections, such as exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasis to various forms of pneumonia. For upper airway infections, which are mostly caused by viruses, the most important aspect is that of bacterial superinfection and therefore the decision for antibiotic treatment whereas the most important aspects of lower airway infections and pneumonia which are mostly bacterial and pneumonia are risk stratification and differential therapy. In order to reduce the continuing high mortality of such infections and to stop the increasing development of resistance, improvements in the

training and further education of medical personnel and comprehensive information from patients on clinical symptoms, complications, therapy and in particular preventive measures are necessary. Due to the development of resistance of important pathogens, the development of non-antibiotic therapeutic strategies is a special objective for the future; therefore, an improved understanding of infection and host reactions and infection-linked inflammatory processes is an essential prerequisite.

Keywords

Pneumonia · Upper respiratory tract infection · Antibacterial agents · Antibacterial drug resistance · Multidrug resistance

Patienten mit Bronchiektasie und chronischer Besiedlung mit pathogenen Erregern frühzeitig zu identifizieren. COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen und Auswurf sollten eine Sputumuntersuchung auf Bakterien erhalten. Ein positiver Nachweis desselben Erregers in drei unabhängigen Sputumuntersuchungen legt die chronische Besiedlung

nahe. Diese Patienten sollten eine HRCT-Untersuchung erhalten. Bei Nachweis von Bronchiektasen sind sie entsprechend der Therapieempfehlungen für diese Erkrankung zu behandeln ([19], **Abb. 2**). Neben der COPD sind eine Reihe von anderen Gründen für das Entstehen einer Bronchiektasenerkrankung bekannt, die

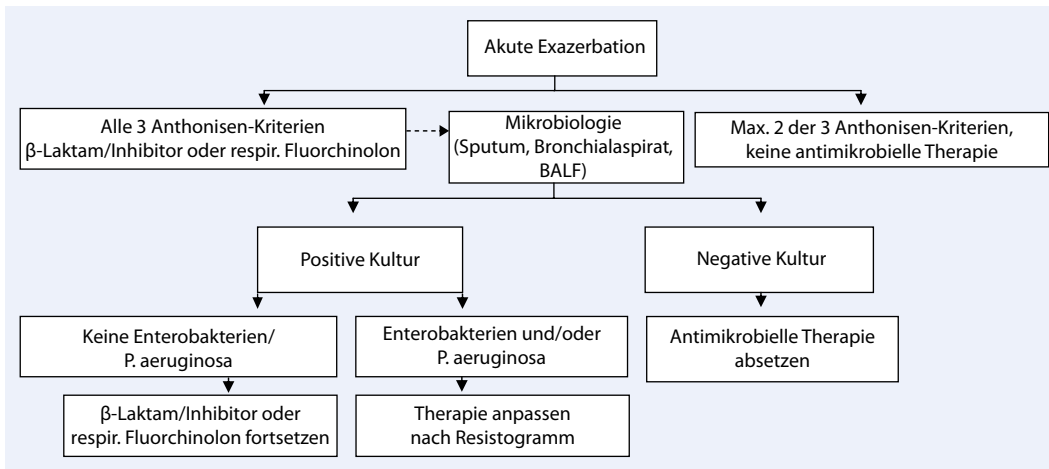


Abb. 1 ◀ Exazerbation der COPD. Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. (Modifiziert nach [15])

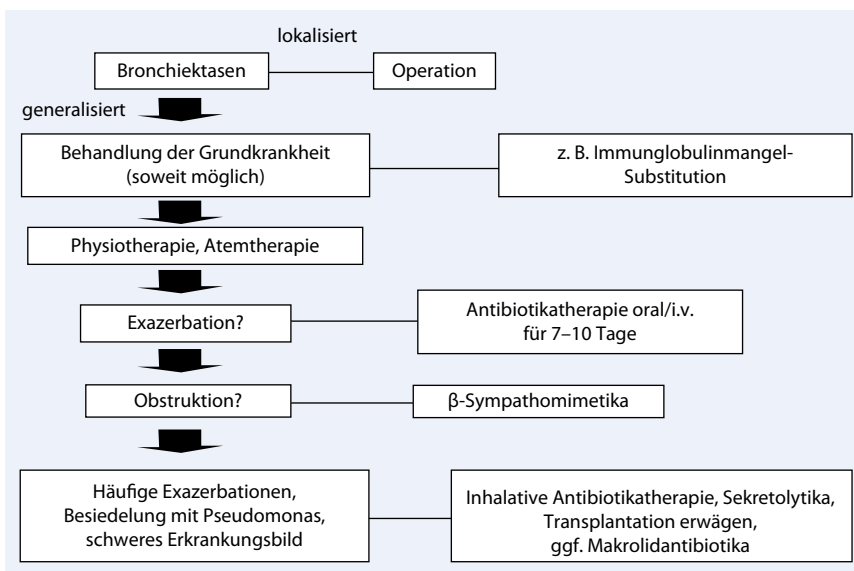


Abb. 2 ▲ Therapie bei Bronchiectasenerkrankung. (Modifiziert nach [19])

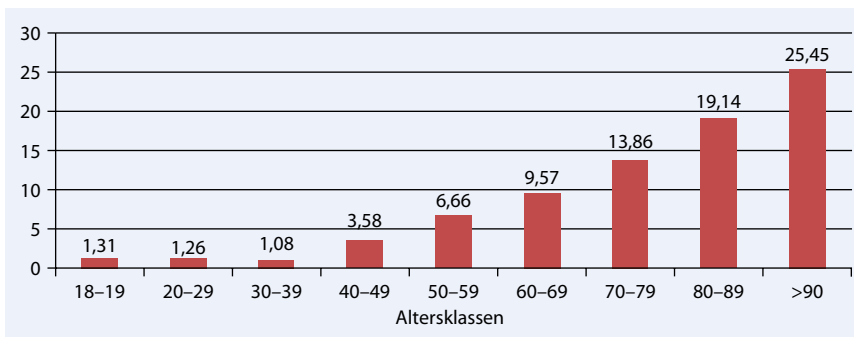


Abb. 3 ▲ Letalität der ambulant erworbenen Pneumonie in Abhängigkeit vom Alter. (Adaptiert nach [26])

differentialdiagnostisch abgeklärt werden sollten (■ **Tab. 2**).

Die Therapie der Bronchiectasenerkrankung (■ **Abb. 2**) entspricht in vielen Bereichen der Therapie der COPD. Zwei wesentliche neue Therapieoptionen, die

Therapie mit inhalativen Antibiotika und der Einsatz von neueren Makroliden in der Dauertherapie, sollen jedoch gesondert besprochen werden.

Inhalative Antibiotika werden seit Jahren erfolgreich in der Therapie der Muko-

visidose eingesetzt. 2011 wurde erstmals eine Studie mit inhalativem Gentamycin zur Behandlung von Nicht-Mukoviszidose-Bronchiectasen publiziert [20]. Obwohl ein eher – zumindest gegen Pseudomonas – mäßig gutes Antibiotikum zum Einsatz kam, konnte eine Reduktion der Erregerdichte in den Atemwegen und eine Verbesserung der Belastbarkeit gezeigt werden. Die 2013 publizierte Phase-II-Studie mit inhalativem Ciprofloxacin [21] bestätigt diese Ergebnisse. Bei Einsatz des inhalativen Antibiotikums kommt es bei mehr Patienten zu einer Erregereradikation, bei den anderen reduziert sich die Erregerdichte dramatisch. Eine Phase-III-Studie mit klinischen Endpunkten wie der Zeit bis zur nächsten Exazerbation und der Lebensqualität startet demnächst. Auch für andere inhalative Antibiotika wie Aztreonam und Levofloxacin sind klinische Studien unterwegs. Der wesentliche Fortschritt besteht neben der besseren Formulierung der Substanzen in deutlich weiterentwickelten Inhalations-devices, welche die Inhalationszeit verkürzen und die Inhalation vereinfachen.

Auch wenn viele Fragen im Hinblick auf eine inhalative Antibiotikatherapie offen sind, so kann man auf der Basis der bisherigen Erkenntnisse doch zu folgender Empfehlung kommen:

- Bei Kolonisation mit multiresistenten Erregern und häufigen Exazerbationen (>1 pro Jahr) Versuch mit einer inhalativen Therapie für einen Monat, dann 2 Monate Pause
- Bei Therapieerfolg (Rückgang der Exazerbationsrate) Fortführung der Therapie mit demselben Therapie-

Tab. 2 Ätiologie von Bronchiektasen. (Nach [19])

| Postinfektiös/postinflammatorisch | Kongenitale Syndrome | Vorbestehende bronchopulmonale Erkrankungen |
|--|--|--|
| Umwelt-Mykobakterien | α -1-Antitrypsinmangel | Fremdkörper |
| Bakterielle Infektionen (Staphylokokken, <i>Bordetella pertussis</i>) | Mukoviszidose | Bronchialtumoren |
| Virale Infektionen (Masern, Influenza, Röteln, Adenovirus) | Primäres Ziliendysfunktionssyndrom | Kompression des Bronchialbaums von außen |
| Pilzinfektionen (Histoplasmen, Coccidiomykose) | A-/Hypogammaglobulinämie | Anatomische Missbildungen (Sequester, Tracheomegalie) |
| Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) | Young-Syndrom (Azospermie und sinu-bronchiales Syndrom) | Interstitielle Lungenerkrankung |
| Inhalationstrauma | Yellow-Nail-Syndrom (Lymphödem, Pleuraerguss, hypertrophe Nägel) | Systemerkrankungen (Kollagenosen, entzündliche Darmerkrankungen) |
| Rezidivierende Aspirationen | | Mittellappensyndrom |

zyklus (1 Monat Therapie, 2 Monate Pause)

- Nach Abschluss des 4. Zyklus mikrobiologische Kontrolle. Wenn der Erreger eradiziert ist, weitere Therapiepause solange keine Beschwerden auftreten. Bei Erregerpersistenz Fortführung der Therapie

Makrolidantibiotika haben vielfältige, nichtantibiotische Eigenschaften. Anti-entzündliche Effekte (verringerte Granulozytenrekrutierung in die Lunge aufgrund eines IL-8-inhibitorischen Effekts), Effekte auf die Resistenzgenexpression von Non-Fermentern wie *Pseudomonas* („quorum sensing“) und refluxmindernde Eigenschaften haben zu einem Einsatz dieser Substanzen als Dauertherapie (250–500 mg Azithromycin 3-mal pro Woche) in verschiedenen Indikationen geführt. In der vom NIH geförderten Studie bei Patienten mit häufig exazerbierender COPD [22] konnte eine signifikante Reduktion der Exzerbationsrate gezeigt werden. Passend dazu wurde vor Kurzem eine Studie publiziert, in der 500 mg Azithromycin 3-mal pro Woche gegen Placebo bei Patienten mit Bronchiektasen getestet wurde. Es fand sich eine deutliche Reduktion der Exzerbationsrate unter Azithromycin, jedoch kein Unterschied in der Lungenfunktion im Vergleich zu Placebo.

Aufgrund wesentlicher Nebenwirkungen einer dauerhaften Therapie mit Makrolidantibiotika (steigende Makrolidresistenz klassischer Atemwegserreger, mögliche Selektion nicht tuberkulöser Mykobakterien [23] und dem erhöhten

Risiko eines Sekundenhertods bei kardial vorerkrankten Patienten [24]) sollte die Indikation zur Makrolidtherapie streng gestellt werden. Geeignet für diese Art der Therapie scheinen Patienten, die unter inhalativer/oraler Antibiotikatherapie weiter exazerbieren und/oder eine Lungenfunktionsverschlechterung oder eine Gewichtsabnahme zeigen. Eine schwere kardiale Vorerkrankung oder eine Therapie mit einem anderen die QT-Zeit beeinflussenden Medikament (z. B. Amiodaron) stellen Kontraindikationen dar. Der Therapieerfolg sollte nach 3–6 Monaten kontrolliert und die Therapie nur bei nachweisbarer Verbesserung beibehalten werden.

Ambulant erworbene Pneumonie

Die Inzidenz der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP, „community acquired pneumonia“) in Deutschland beträgt, je nach verwendeter statistischer Methode, 3,7–10,1 pro 1000 Einwohnern und liegt damit im europäischen Mittel [25]. Von den in etwa 400.000–680.000 CAP-Fällen in Deutschland pro Jahr werden 200.000 Patienten stationär behandelt. Die Sterblichkeit im ambulanten Bereich ist niedrig, bei hospitalisierten Patienten mit knapp 12% hoch und abhängig vom Alter des Patienten und seinen Komorbiditäten. Die ambulant erworbene Pneumonie ist eine Erkrankung, die einen in jedem Alter betreffen kann. Die Inzidenz steigt jedoch mit dem Alter an und das mittlere Alter ist entsprechend mit knapp 76 Jahren hoch. 2009 waren mehr

als ein Drittel aller hospitalisierten Patienten mit Pneumonie über 80 und fast 10% über 90 Jahre. Die Sterblichkeit steigt linear mit dem Alter an, vom 30. Lebensjahr an nimmt sie pro Lebensdekade um 2–3% zu ([26], **Abb. 3**). Wesentliche, die Prognose der Pneumonie beeinflussende Begleiterkrankungen sind dabei die chronische Herzinsuffizienz, die chronische Niereninsuffizienz, die strukturelle Lungenerkrankung, die Leberzirrhose, eine neurologische Grunderkrankung und eine Tumorerkrankung [26].

Der am häufigsten identifizierte Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie ist weltweit *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken in ca. 30–50% aller Fälle), gefolgt von *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (beide ca. 10%), Viren – vor allem Influenzavirus (ca. 10%) – und *Legionella pneumophila* (ca. 2–4%; [27]). *Staphylococcus aureus* und Enterobacteriaceae wie *Escherichia coli* und *Klebsiella pneumoniae* spielen bei älteren und komorbiden Patienten eine Rolle [28]. *Pseudomonas aeruginosa* findet sich im ambulanten Bereich fast ausschließlich bei Patienten mit struktureller Lungenerkrankung (fortgeschrittener COPD mit Bronchiektasen) und muss nur bei diesen Risikopatienten in der empirischen Therapie berücksichtigt werden [29].

➤ **Mischinfektionen mit mehreren Erregern sind möglich, aber eher selten.**

Virusinfektionen gehen wahrscheinlich den meisten bakteriellen Atemwegsinfek-

tionen voraus, indem sie das Atemwegsepithel schädigen und die Immunabwehr negativ beeinflussen, so dass bakterielle Erreger, insbesondere Pneumokokkeninfektionen, die Lunge besser penetrieren können.

Wesentliche Resistenzen der wichtigsten Erreger der CAP gegenüber den gängigen Antibiotika wurden in Deutschland nicht beobachtet, einzig die Makrolidresistenz von Pneumokokken ist erwähnenswert. Makrolide sollten deshalb, vor allem bei älteren Patienten, nicht als Monotherapie der ambulant erworbenen Pneumonie zum Einsatz kommen.

Die Behandlung der ambulant erworbenen Pneumonie [4] erfolgt risikostratifiziert. Zur Stratifizierung wird in Deutschland der CRB-65-Score (C = „confusion“, akute Bewusstseins Einschränkung, R = Atemfrequenz >30/min, B = systolischer/diastolischer Blutdruck <90/<60 mmHg, 65 = Alter >65 Jahre) benutzt. Klassische klinische Symptome wie Fieber, Husten oder die Schwere der Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens waren für die Risikoabschätzung nicht hilfreich, weil vor allem ältere Menschen häufig wenig symptomatisch waren. Fehlendes Fieber war jedoch eher mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Auch die klinische Untersuchung (vor allem die Auskultation) zeigte sich unzureichend sensitiv.

Weist ein Patient keinen CRB-65-Punkt auf (Niedrigrisikopatient), so kann bis auf Ausnahmen ambulant behandelt werden. Bei einem CRB-65 >0 sollte zwischen Patienten, deren Risiko einzig im Alter begründet ist, und solchen mit einem CRB-Punkt aufgrund einer klinischen Symptomatik unterschieden werden. Letztere haben ein erhöhtes Letalitätsrisiko und sollten stationär aufgenommen werden [30]. Bei den älteren Menschen ohne schwerwiegende klinische Symptomatik sollte eine stationäre Aufnahme immer dann erwogen werden, wenn wesentliche, oben genannte Komorbiditäten vorliegen oder die Versorgung aus sozialen Gründen nicht gesichert ist. Bei Vorliegen von zwei oder mehr CRB-65-Zeichen sollte eine stationäre Behandlung eingeleitet werden. Der CRB-65-Score ist ein einfaches, zuverlässiges Hilfsmittel zur Risikoeinschätzung von Patienten. Im

Einzelfall kann die Einschätzung des Behandelnden jedoch von den Score-Werten abweichen. Die letzte Entscheidung über die Behandlungsstrategie muss beim Arzt verbleiben, ein Scoring-System bleibt immer eine Orientierungshilfe.

Die antibiotische Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie orientiert sich an den Vorgaben der deutschen Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prävention unterer Atemwegsinfektionen und der Pneumonie [4]. Dosierungen und alternative Therapiestrategien sind dort nachzulesen.

Patienten mit niedrigem Sterblichkeitsrisiko können mit Penizillinderivaten (Alternative: Makrolidantibiotika, Doxycyclin), Patienten mit höherem Risiko, die stationär behandelt werden müssen, mit einer β -Laktam/Inhibitor-Kombination (Alternativen: parenterale Cephalosporine der II./III. Generation, respiratorische Fluorchinolone – Levo- oder Moxifloxacin – oder das Carbapenem Ertapenem) therapiert werden. Für die beiden Fluorchinolone gelten Zulassungsbeschränkungen. Für stationär behandelte Patienten mit bakteriämischen Pneumokokkeninfektionen konnte in einer Reihe von Kohortenstudien eine Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit β -Laktam-Makrolid gegenüber einer β -Laktam-Monotherapie nachgewiesen werden [31]. Grund hierfür dürften eher die bereits oben erwähnten immunmodulierenden Effekte der Makrolidantibiotika als die erweiterte antibiotische Wirkung sein. Ob die Hinzunahme von Kortikosteroiden ähnlich positive Effekte auf die pneumoniebedingte Inflammation zeigt, ist umstritten, zwei randomisiert kontrollierte Studien kamen zu gegenteiligen Ergebnissen [32, 33]. Insgesamt wird die Kombinationstherapie mit Makroliden heute generell für jede schwerere Pneumonie empfohlen.

Bei nachgewiesener Legionelleninfektion stellt die Therapie mit Moxi- oder Levofloxacin die Therapie der Wahl dar. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Pseudomonasinfektion (strukturelle Lungenerkrankung) ist initial eine pseudomonaswirksame Therapie erforderlich. Mit Ausnahme von Patienten mit Pseudomonasinfektion ist eine Therapiedauer von 5–7 Tagen (3 Tage nach klinischer Besse-

rung Antibiotikatherapie beenden) sinnvoll. Für Pseudomonasinfektionen wird eine Therapiedauer von 10 Tagen empfohlen, ohne dass dies durch Studien belegt wäre. Üblicherweise sollte nach 48–72 h ein Therapieerfolg zu beobachten sein. Ein Therapieversagen macht eine umfangreiche Diagnostik mit mikrobiologischer Diagnostik und bildgebenden Verfahren notwendig.

► Eine wesentliche Komplikation der ambulant erworbenen Pneumonie ist das Pleuraempyem.

Ergüsse mit einer Ausdehnung von mehr als 1 cm in Thorax-Ultraschallaufnahmen sollten deshalb punktiert werden. Ein pH-Wert im Punktat von <7,1 spricht für ein Empyem und fordert eine Drainagetherapie [4].

Obwohl die Sterblichkeit an Pneumonie im Krankenhaus mit 12% hoch ist, werden insgesamt nur 5% aller Pneumoniepatienten intensivmedizinisch behandelt. Dies lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass die Erkrankung aufgrund der Schwere der Komorbidität als palliativ eingeschätzt und keine maximale Therapie angestrebt wird [34]. Allerdings wird die Schwere einer bronchopulmonalen Infektion auch oft unterschätzt. Hypoxämie, Hyperkapnie, ausgeprägte Veränderungen im Röntgenbild und Symptome eines Organversagens sind wesentliche Anzeichen für eine schlechte Prognose des Patienten und sollten zu einer engmaschigen Überwachung Anlass geben [35].

Die Wirksamkeit der Influenzaimpfung zur Reduktion der Rate an respiratorischen Erkrankungen und Hospitalisierungen und am Tod durch Pneumonie ist in vielen Studien belegt [8].

Die Datenlage für die Pneumokokkenimpfung ist wesentlich schlechter als für die Influenzavakzinierung. Der bei Erwachsenen zurzeit eingesetzte 23-valente kapsuläre Polysaccharidimpfstoff schützt nur vor der gefährlichen bakteriämischen Verlaufsform der Pneumokokkeninfektion [36], da er jedoch keine mukosale Immunität induziert, schützt er nicht vor Pneumonien und verhindert auch nicht die Kolonisation dieser Erreger in den Atemwegen. Der 13-valente Protein-Polysaccharid-Konjugatimpf-

stoff, der primär bei Kleinkindern (von einem halben bis 2 Jahre) zur Anwendung kam und in Deutschland seit 2006 für diese Altersgruppe empfohlen ist, führte zu einem dramatischen Rückgang schwerer Pneumokokkenerkrankungen bei Kindern. Gleichzeitig kam es auch bei Erwachsenen in den USA zu einer Verringerung von Pneumokokkenerkrankungen, weil sich Erwachsene üblicherweise durch Kinder anstecken. Wenn diese nicht mehr durch Pneumokokken kolonisiert sind, reduziert sich das Risiko der Erwachsenen für diese Erkrankung (sog. Herdimmunität; [37]).

Der 13-valente Konjugatimpfstoff ist inzwischen in Deutschland zugelassen und kann seit März dieses Jahres für alle Patienten über 50 Jahren und bei Patienten mit chronischen Erkrankungen erstattet werden. Bisher fehlen zwar Effektivitätsstudien zur Reduktion der Prävalenz von Pneumokokkenerkrankungen, eine große Studie in den Niederlanden läuft zurzeit, wird jedoch nicht vor 2014 Ergebnisse liefern [38]. Studien zur Immunogenität des 13-valenten Konjugatimpfstoffs zeigten jedoch gegenüber dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff eine deutlich verbesserte Antikörperantwort [39]. Auch wenn solche Immunogenitätsparameter nur Surrogate für eine Effektivitätsbeurteilung darstellen, geben Sie dennoch einen Hinweis auf die Wirksamkeit des Impfstoffs. Eine offene Frage für die Zukunft ist, inwieweit es eine Notwendigkeit gibt, den Polysaccharidimpfstoff parallel zum Konjugatimpfstoff einzusetzen, da der Erste mehr Pneumokokkenserotypen beinhaltet, der Letztere immunogener ist. In einer retrospektiven Analyse einer solchen in Australien bei Kindern angewandten Strategie wurde jedoch kein positiver Effekt gesehen [40].

Ausblick in die Zukunft

In den letzten Jahren ist es gelungen, durch eine bessere Risikostratifizierung und durch eine an dem zu erwartenden Erregerspektrum ausgerichtete Therapie, die Behandlung bronchopulmonaler Infektionen zu verbessern. Obwohl Patienten mit diesen Erkrankungen immer älter werden und häufig schwere Begleiterkrankungen an anderen Organsystemen

aufweisen, ist die Sterblichkeit nicht angestiegen.

Insgesamt ist die Sterblichkeit von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie jedoch insgesamt immer noch hoch. Da, anders als im Bereich nosokomialer Infektionen, resistente Erreger keine wesentliche Rolle spielen, wird die Neuentwicklung von Antibiotika nicht für eine Verbesserung der Prognose entscheidend sein. Andere Maßnahmen sind für die Zukunft erfolgsversprechender:

- Die Prognose vor allem der ambulant erworbenen Pneumonie hängt von der frühzeitigen Diagnosestellung, Risikoeinschätzung und Therapieeinleitung ab. Therapieversager müssen frühzeitig identifiziert werden. Die Aufmerksamkeit dafür, dass bronchopulmonale Infektionen einen interistischen Notfall darstellen können, muss in Zukunft wesentlich verbessert werden.
- Gerade bei älteren Patienten werden häufig Verschlechterungen von Grundkrankheiten wie einer Herz- oder Niereninsuffizienz, die gehäuft nach schweren Infektionen auftreten, übersehen. Eine engmaschigere Kontrolle von Patienten sowohl während einer ambulanten Behandlung als auch nach Krankenhausentlassung ist deshalb notwendig, bisher jedoch nicht flächendeckend implementiert.
- Die Impfraten für ältere und Risikopatienten in Deutschland sind schlecht (unter 50% für die Influenzaimpfung, unter 20% für die Pneumokokkenimpfung; [41]). Aufklärungskampagnen sowohl für Ärzte als auch für Patienten über den Wert dieser Impfungen sind notwendig.
- Bisher ist es unklar, warum Atemwegsinfektionen unabhängig vom Infektionserreger unterschiedlich schwer verlaufen können. Genetische Faktoren, die die Suszeptibilität für bestimmte Erreger und die immunologische Antwort beeinflussen, könnten hier eine entscheidende Rolle spielen. Zurzeit sind mit Hilfe der sich schnell entwickelnden Sequenzierungstechnologie Studien unterwegs, die auf allen Ebenen (Gen, Protein, Transkriptom) versuchen, Patienten mit erhöhtem Risiko zu

identifizieren. Ob in Zukunft ein individueller, an der Suszeptibilität des Patienten und der Pathogenität des Erregers orientierter Therapieansatz möglich wird, ist zurzeit nicht abschließend zu entscheiden.

- Zukünftige Behandlungsstrategien werden vor allem die Regulation der Immunantwort während der akuten Infektion [42] und in der Heilphase nach der Infektion zum Ziel haben [43]. Dadurch lassen sich überschießende inflammatorische Reaktionen verhindern und Defektheilungen vermeiden. Mit IgM-angereicherten Immunglobulinen ist ein erstes derartiges Therapieprinzip in einer klinischen Phase-II-Studie.

Der übermäßige Verbrauch von Antibiotika vor allem bei oberen Atemwegsinfektionen birgt das Risiko einer zunehmenden Resistenzentwicklung wichtiger Erreger. Auch wenn die Suche nach Biomarkern zur Verbesserung der Indikationsstellung zur Therapie und zur Therapiesteuerung bisher nicht erfolgreich war, wird die Evaluation neuer Marker, wie z. B. des pro-Adrenomedullins [44], weitergehen. In anderen Ländern konnte gezeigt werden, dass durch gezielte Aufklärungskampagnen eine Reduktion der Verschreibungsrate von Antibiotika erzielt werden konnte. In Deutschland konzentrieren sich Initiativen wie die „Antibiotic-Stewardship“-Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit bisher zu sehr auf Ärzte alleine, die Aufklärung der Patienten kommt zu kurz.

Fazit

- Bronchopulmonale Infektionen stellen weltweit eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme dar, das in seiner Bedeutung häufig unterschätzt wird.
- Eine bessere Ausbildung und Weiterbildung im ärztlichen Bereich und eine umfangreichere Information von Patienten über das klinische Erscheinungsbild, Komplikationen, Therapie, aber vor allem auch über Präventionsmaßnahmen sind notwendig.

- In der Grundlagenforschung ist Deutschland im internationalen Vergleich konkurrenzfähig [45].
- Das bessere Verständnis der Infektions-/Wirtsreaktion und des gesamten inflammatorischen Prozesses kann zu neuen, nicht mehr antibiotikabasierenden Therapieoptionen führen.

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. T. Welte

Abteilung Pneumologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
welte.tobias@mh-hannover.de

Prof. Dr. J. Lorenz

Klinik für Pneumologie und Internistische
Intensivmedizin (Infektiologie, Schlafmedizin),
Klinikum Lüdenschied, Märkische Kliniken
Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenschied
joachim.lorenz@klinikum-luedenschied.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: T. Welte bekommt Honorare für Beratertätigkeit von AstraZeneca, Bayer, GSK, MSD, Novartis und Pfizer und Honorare für Vorträge von Astellas, AstraZeneca, Bayer, GSK, Infectopharm, MSD, Novartis und Pfizer. J. Lorenz: Boehringer Ingelheim (Beratung, Vorträge), Pfizer (Vorträge), AstraZeneca (Vorträge), Novartis (Vorträge), Berlin Chemie (Vorträge).

Literatur

1. Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al (2012) Epidemiologie, Diagnose und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. *Pneumologie* 66:707–765
2. Pletz MW, Ewig S, Lange C et al (2012) Update Pneumonie 2012. *Dtsch Med Wochenschr* 137:2265–2280
3. Fuehner T, Greer M, Welte T et al (2012) The lung transplant patient in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 18:472–478
4. Höffken G, Lorenz J, Kern W et al (2009) Epidemiologie, Diagnose, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie. *Pneumologie* 63:e1–e68
5. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
6. Ewig S, Welte T, Chastre J et al (2010) Rethinking the concepts of community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 10:279–287
7. Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V et al (2013) The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: a systematic review of systematic reviews. *PLoS One* 8:e60348
8. Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J et al (2001) Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 357:1008–1011
9. Butler CC, Hood K, Verheij T et al (2009) Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 338:b2242
10. Bruns AH, Oosterheert JJ, Kuijper EJ et al (2010) Impact of different empirical antibiotic treatment regimens for community-acquired pneumonia on the emergence of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 65:2464–2471
11. Metlay JP, Schulz R, Li YH et al (1997) Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 157:1453–1459
12. Daniels JM, Graaff CS de, Vlaspolde F et al (2010) Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* 16:583–588
13. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al (2012) Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD007498
14. Vugt SF van, Broekhuizen BD, Lammens C et al (2013) Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 346:f2450
15. Ewig S (2013) Akute Exazerbation der COPD. *Kliniker* 42:182–187
16. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA et al (2012) Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD010257
17. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106:196–204
18. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM et al (2004) Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:400–407
19. Rademacher J, Pletz MW, Welte T (2010) Therapie von Nicht CF Bronchiektasen. *Internist (Berl)* 51:1510–1515
20. Murray MP, Govan JR, Doherty CJ et al (2011) A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 183:491–499
21. Wilson R, Welte T, Polverino E et al (2013) Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J* 41:1107–1115
22. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al (2011) Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 365:689–698
23. Renna M, Schaffner C, Brown K et al (2011) Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest* 121:3554–3563
24. Ray WA, Murray KT, Hall K et al (2012) Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 366:1881–1890
25. Welte T (2010) Pneumonie – Geschichtliche Entwicklung, Status quo und Ausblick. *Pneumologie* 64:560–566
26. Ewig S, Birkner N, Strauss R et al (2009) New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 64:1062–1069
27. Welte T, Torres A, Nathwani D (2012) Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 67:71–79
28. Polverino E, Dambrava P, Cillóniz C et al (2010) Nursing home-acquired pneumonia: a 10 year single-centre experience. *Thorax* 65:354–359
29. Baum H von, Welte T, Marre R et al (2010) Community-acquired pneumonia through Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 35:598–605
30. Klapdor B, Ewig S, Pletz MW et al (2012) Community-acquired pneumonia in younger patients is an entity on its own. *Eur Respir J* 39:1156–1161
31. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM et al (2007) Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 35:1493–1498
32. Snijders D, Daniels JM, Graaff CS de et al (2010) Efficacy of corticosteroids in community-acquired pneumonia: a randomized double-blinded clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 181(9):975–982
33. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH et al (2011) Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 377:2023–2030
34. Bauer TT, Welte T, Strauss R et al (2013) Why do nonsurvivors from community-acquired pneumonia not receive ventilatory support? *Lung* (Epub ahead of print)
35. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al (2007) Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 44(Suppl 2):S27–S72
36. Moberley S, Holden J, Tatham DP et al (2013) Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000422
37. Rashid H, Khandaker G, Booy R (2012) Vaccination and herd immunity: what more do we know? *Curr Opin Infect Dis* 25:243–249
38. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA et al (2008) Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 66:378–383
39. Paradiso PR (2012) Pneumococcal conjugate vaccine for adults: a new paradigm. *Clin Infect Dis* 55:259–264
40. O'Grady KA, Lee KJ, Carlin JB et al (2010) Increased risk of hospitalization for acute lower respiratory tract infection among Australian indigenous infants 5–23 months of age following pneumococcal vaccination: a cohort study. *Clin Infect Dis* 50:970–978
41. Pletz MW, Baum H von, Linden M van der (2012) The burden of pneumococcal pneumonia – experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie* 66:470–475
42. Steinwede K, Henken S, Bohling J et al (2012) TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) exerts therapeutic efficacy for the treatment of pneumococcal pneumonia in mice. *J Exp Med* 209:1937–1952
43. Steinwede K, Tempelhof O, Bolte K et al (2011) Local delivery of GM-CSF protects mice from lethal pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 187:5346–5356
44. Krüger S, Ewig S, Giersdorf S et al (2010) Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1426–1434
45. Seeger W, Welte T, Eickelberg O et al (2012) The German centre for lung research – translational research for the prevention, diagnosis and treatment of respiratory diseases. *Pneumologie* 66:464–469