

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der
Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Outcome-Analyse von Patienten mit akuter COPD-Exazerbation auf der Intensivstation unter Berücksichtigung der empirischen Antibiotikatherapie

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von **Florian Marcy**

aus Dessau

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	6
Abstract	7
1 Einleitung	9
1.1 COPD-Definition	9
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Ätiologie	10
1.4 Pathophysiologie	10
1.5 Symptomatik und Verlauf	10
1.6 Diagnostik	11
1.6.1 Einteilung der COPD nach GOLD	11
1.6.2 Weitere diagnostische Maßnahmen	12
1.6.3 Erregerdiagnostik	13
1.7 Therapie	14
1.7.1 Nichtmedikamentöse Therapie	14
1.7.2 Pharmakologische Therapie	14
1.7.3 Beatmung	15
1.7.4 Antibiotika	15
1.8 Pseudomonas aeruginosa	16
1.8.1 Prävalenz	16
1.8.2 Pseudomonas-aktive Antibiotika	17
1.8.3 Bedeutung von Pseudomonas aeruginosa in der empirischen Antibiotikatherapie der COPD	17
1.9 Resistenzen	18
1.9.1 Resistenzmechanismen am Beispiel von Pseudomonas aeruginosa	18
1.9.2 Resistenzlage in Europa	19
1.10 Diagnostische Marker	22
1.10.1 SOFA-Score	22
1.10.2 Blutgasanalyse	22
1.10.3 Entzündungsparameter	23
2 Fragestellung	24

3 Patienten und Methoden	24
3.1 Kollektiv	24
3.2 Datenerhebung und Dokumentation	25
3.3 Variablen	26
3.4 Gruppeneinteilung	26
3.5 Statistische Analyse	27
3.6 Literaturrecherche	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Basischarakteristika	28
4.2 Verlaufparameter	29
4.3 Entlassungsziel	30
4.4 Erregerdiagnostik	31
4.5 Jahresvergleich	32
4.6 Diagnostische Marker	33
4.7 Krankheitschweregrad anhand des initialen SOFA-Scores	36
4.8 Überlebenszeitanalyse	37
4.9 Cox-Regression	40
5 Diskussion	41
5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	41
5.2 Diskussion der Basischarakteristika	41
5.3 Diskussion der Erregerdiagnostik	43
5.4 Diskussion der Mortalitätsraten	44
5.5 Ausblick	46
6 Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	49
Eidesstattliche Erklärung	57
Lebenslauf	58
Publikationsliste	60
Danksagung	61

Abkürzungsverzeichnis

3-MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen drei von vier Antibiotikagruppen
4-MRGN	Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegen vier von vier Antibiotikagruppen
Abb.	Abbildung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGA	Blutgasanalyse
BK	Blutkultur
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
bzw.	beziehungsweise
CAP	Community-Acquired Pneumonia
CAPNETZ	German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
COPRA	Patientendaten-Management-System für die Dokumentation auf Intensivstationen
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
d	Tage
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
ESICM	European Society for Intensive Care Medicine
FEV₁	Einsekundenkapazität
F_iO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FQRP	Fluorchinolon-resistente Pseudomonas aeruginosa
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
h	Stunden
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ITS	Intensivstation

KHK	Koronare Herzkrankheit
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LABA	Long acting beta antagonist
LAMA	Long acting muscarinic antagonist
mMRC	Modified British Medical Research Council
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistente Staphylococcus aureus Stämme
NIV	Nicht-invasive Beatmung
o.g.	oben genannt
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PAA	Pseudomonas-aktive Antibiotika
PIA	Pseudomonas-inaktive Antibiotika
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
paO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
QRDR	Quinolone-resistance-determining region
SABA	Short acting beta antagonist
SAMA	Short acting muscarinic antagonist
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
SOFA_i	Sequential Organ Failure Assessment Score am Aufnahmetag
spp.	Species pluralis
SPSS	Statistik- und Analyse-Software
Tab.	Tabelle
TBS	Tracheobronchialsekret
u.a.	unter anderem
VAP	Ventilatorassoziierte Pneumonie
VC	Vitalkapazität
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Einteilung der COPD in die Gruppen A-D	13
Abbildung 1.2 P. aeruginosa-Resistenzen gegen Piperacillin/Tazobactam in Europa 2016	20
Abbildung 1.3 Multiresistente P. aeruginosa-Stämme in Europa 2016	20
Abbildung 1.4 Anzahl der in den USA neu zugelassenen Antibiotika 1983-2004	21
Abbildung 1.5 Inzidenzen resistenter Antibiotika in den USA	21
Abbildung 3.1 Patientenkollektiv	25
Abbildung 4.1 Jahresvergleich der Behandlungsgruppen	32
Abbildung 4.2 SOFA-Score im Verlauf	33
Abbildung 4.3 Weitere diagnostische Marker im Verlauf	34
Abbildung 4.4 Beatmungsdauer und ITS-Aufenthalt in Abhängigkeit des SOFA-Schweregrades	36
Abbildung 4.5 Überlebenskurven des Gesamtkollektivs	38
Abbildung 4.6 Überlebenskurven in Abhängigkeit des SOFA-Schweregrades	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Spirometrische Einteilung der COPD nach GOLD	12
Tabelle 1.2 Einteilung der Dyspnoe nach mMRC	12
Tabelle 1.3 SOFA-Score	22
Tabelle 4.1 Basischarakteristika	28
Tabelle 4.2 Verlaufsparameter	29
Tabelle 4.3 Entlassungsziel	30
Tabelle 4.4 Erregerdiagnostik	31
Tabelle 4.5 Diagnostische Marker im Verlauf	35
Tabelle 4.6 ITS-Aufenthalt und Beatmungsdauer in Abhängigkeit vom SOFA-Score	37
Tabelle 4.7 Überlebenszeitanalyse	38
Tabelle 4.8 Cox-Regression für das Gesamtüberleben von 419 Patienten	40

Abstract

Deutsch

EINLEITUNG: Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der häufigsten Todesursachen weltweit [1]. Patienten mit akuter COPD-Exazerbation (AECOPD) profitieren von einer empirischen Antibiotikatherapie im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung [2]. Es gibt nicht ausreichend Evidenz die den Routineeinsatz von Antiotika mit Wirkspektrum gegen *P. aeruginosa* als empirischen Therapie rechtfertigt. Dennoch wurden solche Antibiotika in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt [3].

FRAGESTELLUNG: Antibiotikaresistenzen stellen die moderne Medizin vor eine große Herausforderung. Der Mangel an neuen Antibiotika und die steigende Anzahl von resistenten Erregern führen zu steigenden Mortalitätsraten und Behandlungskosten [4]. Dies gilt insbesondere für Erreger mit ausgeprägten Resistenzmechanismen, wie *Pseudomonas aeruginosa* [5]. Ziel dieser Analyse war es, zu zeigen, dass die Routineanwendung Pseudomonas-aktiver Antibiotika im Rahmen der empirischen Therapie von exazerbierten COPD-Patienten auf der Intensivstation zu keiner Besserung des Outcomes führt.

METHODEN: Es wurden die klinischen Daten von allen Patienten mit der Aufnahmediagnose COPD ausgewertet, die zwischen Januar 2009 und Juni 2017 auf zwei internistische Intensivstationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin aus dem ambulanten Sektor aufgenommen wurden. Das empirische Antibiotikaregime innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme wurde hinsichtlich seiner Pseudomonasaktivität analysiert. Weiterhin wurden mikrobiologische und labormedizinische Befunde mit einbezogen. In einer multivariaten Regressionsanalyse wurde die Überlebenszeit unter Berücksichtigung des SOFA-Scores, Geschlecht, Alter und Antibiotikaregime untersucht.

ERGEBNISSE: Insgesamt wurden 437 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre. 46,5% waren weiblich. 271 Patienten (62%) wurden empirisch mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika (PAA) behandelt. 166 (38%) erhielten Pseudomonas-inaktive Antibiotika (PIA). In Bezug auf Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und medianer ITS-Aufenthaltsdauer gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der mediane SOFA-Score bei Aufnahme betrug 3 bei Patienten mit PIA und 5 in der PAA-Gruppe ($p=0,002$). Die mediane Beatmungsdauer betrug 66h bei Patienten mit PAA vs. 22h bei Patienten mit PIA ($p=0,003$). Ein positiver Erregernachweis fand sich bei 107 Patienten (24,5%). *P. aeruginosa* konnte in einem Patienten der PIA-Gruppe (0,6%) vs. 15 Patienten in the PAA-Gruppe (5,5%) nachgewiesen werden ($p=0,008$). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-ITS-Mortalität (20,4% 11,6 bei Patienten mit PIA vs. 29,3% 10,8 bei Patienten mit PAA, $p=0,113$).

ZUSAMMENFASSUNG: Der Routineeinsatz von Pseudomonas-aktiven Antibiotika in der empirischen Behandlung von AECOPD auf der ITS führte zu keinem verbesserten Outcome. Die Ergebnisse sprechen für eine restriktive Indikationsstellung für Antibiotika mit Pseudomonasaktivität.

Englisch

INTRODUCTION: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is one the most frequent causes of death worldwide [1]. Patients benefit from an empiric antibiotic treatment when admitted to intensive care units (ICU) for acute exacerbations (AECOPD) [2]. There is not sufficient evidence justifying the regular empiric treatment with antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. However, their use seems to have increased over the last decade [3].

OBJECTIVES: Antibiotic resistance remains a major challenge to modern medicine. Slow development of new antibiotics and the increasing number of resistant microorganisms contribute to high mortality rates and high costs of health care [4]. This is especially important in pathogens with pronounced resistance mechanisms like *P. aeruginosa* [5]. The main objective of this study was to disprove a beneficial outcome in the routine use of antipseudomonal antibiotics in the empiric treatment of AECOPD in ICU.

METHODS: From January 2009 to June 2017, all patients with AECOPD admitted to two medical ICUs of Charité - Universitätsmedizin Berlin from outpatient care were retrospectively analyzed. The antibiotic treatment given within 72 hours of admission was documented considering its activity against *P. aeruginosa*. Samples taken from sputum, BAL and blood cultures were analyzed. The influence of the SOFA score at admission and other parameters upon survival was investigated by a multivariate analysis.

RESULTS: A total of 437 patients were included in the study. Mean age was 68 years, 46,5% were female. 271 patients (62%) were initially treated with antipseudomonal antibiotics (PAA), 166 (38%) were given antibiotics inactive against *P. aeruginosa* (PIA). Age, sex, comorbidities and median length of stay in ICU did not differ significantly between the groups. The initial median SOFA score was 3 in the PIA group and 5 in the PAA group ($p=0,002$). Median time of mechanical ventilation was 66 hours in patients with PAA vs. 22 hours in PIA ($p=0,003$). Positive samples were found in 107 patients (24,5%). *P. aeruginosa* was positive in one patient with PIA (0,6%) vs. 15 patients in the PAA group (5,5%) ($p=0,008$). There was no significant difference in 30-day ICU mortality (20,4% 11,6 in patients with PIA vs. 29,3% 10,8 in patients with PAA, $p=0,113$).

CONCLUSIONS: The routine use of antibiotics active against *P. aeruginosa* showed no benefit in the empiric treatment of AECOPD in ICU regarding ICU mortality. However, antibiotic choice should still be guided by an individual risk stratification.

1 Einleitung

1.1 COPD-Definition

Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit [6]. Während sie 2002 noch auf Platz fünf der häufigsten Todesursachen lag, geht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Prognosen davon aus, dass die COPD im Jahr 2030 als dritthäufigste Todesursache weltweit gelten wird [1]. Allein in Deutschland starben im Jahre 2015 mehr als 31 000 Menschen an den Folgen dieser Erkrankung [7].

Die COPD ist definiert durch eine progrediente irreversible Atemflussbehinderung im Rahmen einer pulmonalen Entzündungsreaktion [8]. Dabei spielen sowohl die Erkrankung der kleinen Atemwege wie die obstruktive Bronchiolitis als auch das Emphysem eine ursächliche Rolle [9]. In den meisten Fällen entwickelt sich die COPD aus einer langjährigen chronischen Bronchitis. Diese ist definiert durch das Auftreten von produktivem Husten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren in mindestens 3 Monaten in Folge. Bei zusätzlich auftretender irreversibler Obstruktion der Atemwege spricht man von einer COPD [8]. Das Lungenemphysem ist eine häufige Komorbidität der COPD. Es ist als irreversible pathologische Erweiterung der Alveolen definiert und wird unter anderem durch eine chronische respiratorische Entzündungsreaktion verursacht [10]. Am häufigsten handelt es sich um ein zentrilobuläres Emphysem, das bei COPD-Patienten meist im Oberlappen lokalisiert ist [8].

Auch das Asthma Bronchiale ist durch eine chronische Atemwegsentzündung, bronchiale Hyperreagibilität und expiratorischer Atemflussbehinderung geprägt. Im Unterschied zur COPD ist die Obstruktion jedoch vollständig bis teilweise reversibel. Durch einen Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren lassen sich die beiden Krankheiten voneinander weitestgehend abgrenzen [8].

1.2 Epidemiologie

Aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien, variierender wissenschaftlicher Untersuchungsmethoden und einer hohen Dunkelziffer ist die Datenlage hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz der COPD schwach. Geschätzte Prävalenzen liegen zwischen 6 und 15% der Erwachsenen [9, 11, 12, 13, 14].

In einer Beobachtungsstudie mit 4343 Teilnehmern aus 12 Ländern (u.a. Deutschland) wurde im Zeitraum von November 2012 bis Mai 2013 eine Prävalenz der COPD von 7% - 12% bei Personen ab dem 40. Lebensjahr festgestellt. Diese war bei den männlichen Teilnehmern höher als bei den weiblichen (6-14% versus 5-11%), wobei auch mehr männliche Teilnehmer Raucher bzw. Ex-Raucher waren (79% versus 50% der weiblichen Teilnehmer) [11]. Die Anzahl der weiblichen Raucher nimmt jedoch stetig zu. Deshalb gehen einige Quellen davon aus, dass die Prävalenz bei Männern und Frauen sich angleichen wird [1, 9]. In 28 Allgemeinarztpraxen im Raum Düsseldorf stellten Gingter

et al. eine Prävalenz der COPD von 6,9% fest. Dabei wurden nur Raucher ab dem Alter von 40 Jahren berücksichtigt [12]. Die internationale Initiative BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) führt weltweit standardisierte Studien zur Epidemiologie der COPD durch [11]. In diesem Rahmen untersuchten Geldmacher et al. die Prävalenz der COPD unter 683 Menschen in der Region um Hannover über 40 Jahre. Dabei wiesen 13,2% der Teilnehmer - die Mehrzahl davon männlich (18,1% vs. 9,3% weiblich) - einen COPD Schweregrad \geq I nach GOLD auf [13]. In den USA wurde die Prävalenz der COPD im Jahre 2011 auf 6,9% der Bevölkerung über 25 Jahre geschätzt [14].

1.3 Ätiologie

Die Zigarettenrauchinhalation gilt als wichtigster prädisponierender Faktor der COPD. Fast ein Viertel der deutschen Bevölkerung über 15 Jahre sind Raucher [15]. Von allen COPD-Patienten weisen ca. 90% eine positive Raucheranamnese auf [8]. Es konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen einen Einfluss auf das Mikrobiom des Oropharynx und somit auch einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben kann [16]. Es wird vermutet, dass Passivrauchen ähnliche Effekte im Bezug auf die COPD hat. In Studien konnte dies noch nicht abschließend geklärt werden [10]. Weitere Risikofaktoren sind Luftverschmutzung, Staubexposition, Störungen der Lungenentwicklung in Embryonalentwicklung und Kindheit, sowie rezidivierende bronchopulmonale Infekte. Letztere sind ursächlich für Krankheitsprogression und Exazerbationen verantwortlich [8]. Endogene Faktoren wie der Mangel von α 1-Antitrypsin und bronchiale Hyperreagibilität sowie genetische Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle in der Entwicklung der COPD [10]. Zunehmendes Alter wird als Risikofaktor diskutiert. Jedoch führt man den Zusammenhang eher auf die Kumulation von Raucherjahren zurück [9, 13].

1.4 Pathophysiologie

Durch die Exposition gegenüber Noxen wie Zigarettenrauch kommt es zu einer für die COPD charakteristischen Entzündungsreaktion der Lunge, die insbesondere in den kleinen Atemwegen stattfindet. Der oxidative Stress führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Proteaseinhibitoren sowie zwischen Oxidanzien und Antioxidanzien. Darüber hinaus wird das angeborene und erworbene Immunsystem aktiviert. Es kommt zur Aktivierung neutrophiler Granulozyten, Makrophagen und $CD8^+$ - bzw. $CD4^+$ -T-Lymphozyten sowie zur Ausschüttung weiterer Entzündungsmediatoren wie Leukotrien B, TNF- α , Interleukine 1β und 7. Wachstumsfaktoren können zur Fibrosierung der Atemwegen führen. Als Folge kommt es zu einer mukösen Hypersekretion, einem gestörten respiratorischen Flimmerepithel, Atemflusslimitation und Diffusionsstörungen. Gestörte Reparatonsmechanismen bedingen u.a. die Destruktion der Alveolarwände und die Emphysembildung [17].

1.5 Symptomatik und Verlauf

Der Verlauf der COPD ist durch Chronizität und Progression charakterisiert. Als Kardinalsymptome gelten Belastungsdyspnoe, Husten und Auswurf. Die Diagnose COPD muss bei Vorliegen der genannten Hauptsymptome sowie bei einer positiven Raucheranamnese angenommen werden. Im weiteren Verlauf kann die COPD zur respiratorischen Insuffizienz führen, die sich ihrerseits durch

zentrale Zyanose, Tachypnoe und verstärkten Einsatz der Atemhilfsmuskulatur bemerkbar machen kann [8]. Hypoxie und respiratorische Azidose führen zu einer Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße, was in einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck und gesteigerter Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale) resultieren kann [8, 17]. Als weitere Spätkomplikation gelten Bronchiektasen. Dabei handelt es sich um irreversible bronchiale Ausweitungen, die im Rahmen der chronische Entzündungssituation durch Schädigungen der Alveolarwände auftreten [8].

Als Exazerbation der COPD bezeichnet man die akute Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik, die eine Therapieeskalation erfordert [9]. Im Durchschnitt wird sie bei COPD-Patienten ein- bis zweimal pro Jahr beobachtet. Mit zunehmender Progredienz der COPD erhöht sich das Risiko einer Exazerbation und weiterer Komorbiditäten [18]. Prädisponierende Faktoren für eine Exazerbation sind kardiovaskuläre Krankheiten, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Diabetes Mellitus, maligne Erkrankungen, Muskelschwäche, Osteoporose, Depression und gastrointestinale Refluxkrankheit [19]. Besonders Letztere steht im Verdacht, das Exazerbationsrisiko zu erhöhen [9]. Die meisten Exazerbationen werden jedoch durch bakterielle oder virale Infektionen ausgelöst. Es gibt auch nichtinfektiöse Trigger wie Luftverschmutzung oder eine Lungenembolie. Allerdings lässt sich nicht immer ein eindeutiger auslösender Faktor der Exazerbation feststellen [20]. Pathophysiologisch ist eine Exazerbation mit einer erhöhten Aktivität von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten assoziiert.

In schweren Verläufen kann es durch den gestörten Gasaustausch und die Erschöpfung der Atemmuskulatur zu lebensbedrohlichen Hypoxien und Hyperkapnien bis hin zur Beatmungspflichtigkeit kommen [17].

1.6 Diagnostik

1.6.1 Einteilung der COPD nach GOLD

Die Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) gilt als eine der wichtigsten Herausgeber von Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der COPD. Die Klassifikation der COPD nach GOLD setzt sich aus zwei Teilen zusammen: dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (Grad I-IV) und der Exazerbationshäufigkeit, unterteilt in die Gruppen A-D, die über klinische Scores und Exazerbationen in der Krankheitsgeschichte definiert sind [9]. Entscheidend für die Einteilung der Atemwegsobstruktion ist die Spirometrie. Berücksichtigt werden Vitalkapazität (VC), Einsekundenkapazität (FEV_1) und relative Einsekundenkapazität (FEV_1/VC). Eine COPD liegt bei einer Einsekundenkapazität von weniger als 70% vor. Der Schweregrad richtet sich nach der relativen Einsekundenkapazität (Tab. 1.1). Zur Erzielung einheitlicherer Ergebnisse empfiehlt GOLD die inhalative Anwendung eines kurzwirksamen Bronchodilatators vor der Untersuchung [9]. Da die spirometrischen Befunde nicht immer mit der Symptomatik korrelieren, wird in der Einteilung der COPD auch die Klinik des Patienten berücksichtigt. Dafür empfiehlt GOLD den Modified British Medical Research Council (mMRC) und den COPD Assessment Test (CAT) [9]. Der mMRC bezieht sich auf das Symptom Dyspnoe und unterteilt es in fünf Schweregrade wie in Tabelle 1.2 beschrieben [21]. Der COPD Assessment Test (CAT) wurde 2009 von der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe entwickelt und erfasst anhand von acht Fragen mit jeweils fünf Punkten die

Tabelle 1.1: Spirometrische Einteilung der COPD nach GOLD [9]

	FEV₁/VC	FEV₁
GOLD I	$FEV_1/VC \geq 80\%$	< 70%
GOLD II	$50\% \leq FEV_1/VC < 80\%$	< 70%
GOLD III	$30\% \leq FEV_1/VC < 50\%$	< 70%
GOLD IV	$FEV_1/VC < 30\%$	< 70%

FEV₁: Einsekundenkapazität; VC: Vitalkapazität

Tabelle 1.2: Einteilung der Dyspnoe nach mMRC [21]

mMRC-Grad	
0	Atemnot bei schwerer Anstrengung
1	Atemnot bei leichtem Anstieg oder schnellem Laufen
2	Langsameres Gehen als Gleichaltrige oder Anhalten beim Gehen aufgrund von Dyspnoe
3	Atemnot bei Gehstrecke von 100m oder Gehzeit von 1 Minute auf gerader Ebene
4	Atemnot beim An-/Ausziehen, Patient kann Haus nicht verlassen

mMRC: Modified British Medical Research Council

klinischen Auswirkungen der COPD auf Gesundheit und alltägliche Aktivitäten des Patienten [22]. Anhand von mMRC, CAT und der Anzahl der Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten lässt sich die COPD klinisch einer der vier Gruppen A-D zuordnen (Abb. 1.1).

Die COPD-Stadien können, neben der Quantifizierung des Krankheitsschweregrades, auch zur Wahl der adäquaten Therapie herangezogen werden (Abschnitt 1.7). Darüber hinaus haben Shavelle et al. gezeigt, dass ein höheres COPD-Stadium mit einer niedrigeren Lebenserwartung einhergeht. Für einen 65-jährigen aktiven Raucher sinkt die Lebenserwartung bei GOLD I um 0,3 Jahre, bei GOLD II um 2,2 Jahre, bei GOLD III und IV um 5,8 Jahre [23].

1.6.2 Weitere diagnostische Maßnahmen

Die COPD-Diagnostik umfasst neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung und der Spirometrie eine Röntgen-Thorax-Aufnahme. Dadurch können Bronchiektasen evaluiert und andere pulmonale Pathologien wie das Bronchialkarzinom ausgeschlossen werden. Ein Lungenemphysem imponiert im Röntgen-Thorax durch vermehrte Strahlentransparenz und Rarefizierung der Blutgefäße in der Peripherie. Weitere Lungenfunktionsuntersuchungen sind die Ganzkörperplethysmographie und die Diffusionstestung. Letztere dient der Emphysem diagnostik [9]. Darüber hinaus sollten in einer Blutuntersuchung ein Antikörpermangelsyndrom und der Mangel an α 1-Antitrypsin ausgeschlossen werden [8].

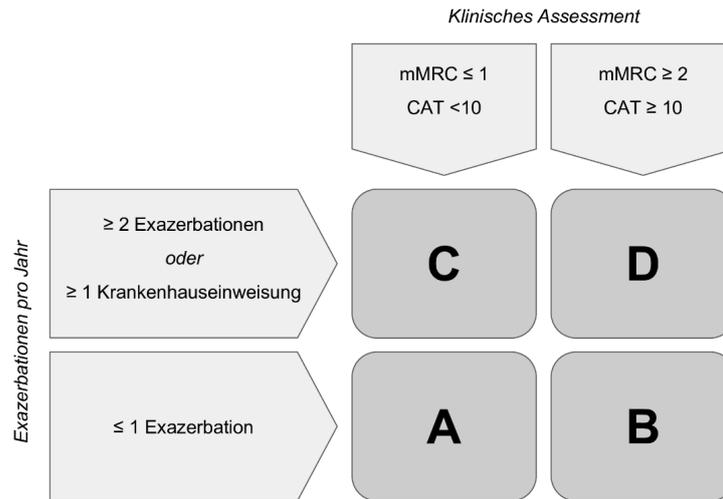


Abbildung 1.1: Einteilung der COPD in die Gruppen A-D [9]

Die Schwere der respiratorischen Insuffizienz kann anhand arterieller Blutgasanalysen (BGA) abgeschätzt werden [9]. Darauf wird in Abschnitt 1.10.2 näher eingegangen. Differentialdiagnostisch muss ein Asthma bronchiale ausgeschlossen werden. Zur Abgrenzung kann ein Bronchospasmodylsetest durchgeführt werden. Dabei wird die Reversibilität der Atemwegsobstruktion durch die Bestimmung der FEV_1 vor und nach der Applikation eines Bronchodilatators quantifiziert. Bei einer Steigerung der FEV_1 um mindestens 15% bzw. 200ml kann von einer reversiblen Obstruktion ausgegangen werden [8].

1.6.3 Erregerdiagnostik

Ein wichtiger Teil der Diagnostik bei COPD Exazerbationen ist die Analyse von Sputum oder Bronchialsekret im Rahmen einer mikrobiologischen Untersuchung. Das Material sollte möglichst vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie gewonnen werden [4]. Studien belegen, dass in fortgeschrittenen COPD-Stadien die Vielfalt der bakteriellen Flora, das Mikrobiom, im Respirationstrakt deutlich reduziert ist. Konsekutiv kommt es zu einer Überrepräsentation bestimmter Erreger wie z.B. *Proteobacteria phylum*. Dieses Ungleichgewicht begünstigt die Besiedelung und Infektion durch potentiell pathogene Erreger [20].

Ein bakterieller Erregernachweis bei einer COPD-Exazerbation gelingt in der Regel in ca. 40-60% der Fälle [24, 25, 26, 27]. Daher geht man davon aus, dass bakterielle Infektionen für etwa die Hälfte aller Exazerbationen verantwortlich sind [18]. Einheitliche Prävalenzen der verschiedenen Erreger bei der exazerbierten COPD sind nur schwer zu finden. Die häufigsten Erreger bei einer Exazerbation sind *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, und *Pseudomonas aeruginosa* [27, 28]. Soler et al. untersuchten beatmungspflichtige COPD-Patienten auf Intensivstation (ITS) bei Aufnahme. Ein Erregernachweis im Sputum lag bei 36 Patienten (72%) vor. Davon waren 56% ambulant erworbene Erreger wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis*. In 44% der Patienten wurden *P. aeruginosa* und *Stenotrophomonas* nachgewiesen, und bei 18% *Chlamydia pneumoniae*. In 16% fanden sich virale Erreger [29]. Clark et al. stellte in einer Studie mit 264 stationären Patienten mit akuter exazerbierter COPD in 26% eine

Virusinfektion, in nur 13% eine bakterielle Infektion und in 12% eine Mischinfektion mit Bakterien und Viren fest. Unter den bakteriellen Erregern wurde *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* und in neun Fällen (3%) *P. aeruginosa* nachgewiesen [30]. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie mit 536 stationär behandelten, exazerbierten COPD-Patienten lag in nur 16,4% ein Erregernachweis vor. Davon waren 30,7% *P. aeruginosa* [25].

1.7 Therapie

1.7.1 Nichtmedikamentöse Therapie

Eine der wichtigsten Maßnahmen zur positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ist die Vermeidung von Noxen und Risikofaktoren, insbesondere Zigarettenrauch. Eine Kombination aus Verhaltenstherapie z.B. im Rahmen von Raucherentwöhnungsprogrammen und pharmakologischer Therapie des Nikotinzugs stellen eine effektive Methode dar, Patienten das Rauchen abzugewöhnen [31]. Zudem ist die aktive Immunisierung gegen Influenza und Pneumokokken eine wichtige Präventionsmaßnahme. Es konnte gezeigt werden, dass eine jährliche Schutzimpfung gegen Influenza die Anzahl der Exazerbationen bei COPD-Patienten signifikant verringert [32]. Pneumokokkenimpfungen werden generell für alle Patienten über 65 Jahren empfohlen [33]. Darüber hinaus sind Patientenschulung und pulmonale Rehabilitation u.a. durch Atemgymnastik wichtige Bestandteile der konservativen COPD-Therapie [9].

1.7.2 Pharmakologische Therapie

Aufgrund des obstruktiven Charakters der Krankheit spielen Bronchodilatoren eine zentrale Rolle in der pharmakologischen Behandlung der COPD. Dabei kommen vorwiegend kurz- und langwirksame Beta-2-Agonisten (SABA, LABA) und Muskarinantagonisten (SAMA, LAMA) zum Einsatz [9]. Für leichte Verläufe mit geringer Symptomatik und geringem Exazerbationsrisiko (GOLD A) werden kurzwirksame Bronchodilatoren als Bedarfsmedikation empfohlen. Dazu zählen beispielsweise Salbutamol (SABA) oder Ipratropiumbromid (SAMA). Beide werden inhalativ appliziert und unterscheiden sich nicht wesentlich hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit. Um den bronchodilatatorischen Effekt zu maximieren, können SAMA und SABA auch kombiniert werden [9, 34]. Für Verläufe mit schwereren Symptomen (GOLD B) sollte zusätzlich zu der Bedarfsmedikation mit kurzwirksamen Bronchodilatoren die reguläre Anwendung langwirksamer Bronchodilatoren erfolgen. Dazu zählen beispielsweise Salmeterol (LABA) und Tiotropiumbromid (LAMA). Zur Eskalation der Therapie können LABA und LAMA auch kombiniert werden [34]. Für Patienten mit leichter Symptomatik aber hohem Exazerbationsrisiko (GOLD C) sind langwirksame Muskarinantagonisten (LAMA) Mittel der Wahl [35]. Zusätzlich können langwirksame Beta-2-Agoisten gegeben werden. Inhalative Glucocorticoide in Kombination mit LABA stellen eine Alternative dar [9, 34]. Im Falle einer stark ausgeprägten Symptomatik sowie mehr als einer Exazerbation pro Jahr (GOLD D) wird die initiale Kombination von LABA und LAMA empfohlen. Gegebenenfalls können zusätzlich inhalative Glukokortikoide im Rahmen einer Triple-Therapie appliziert werden [34]. Systemische Glucocorticoide (Prednisolon) werden vor allem im Rahmen der akuten Exazerbationsbehandlung eingesetzt. Das betrifft fast alle intensivpflichtigen COPD-Patienten. Prednisolon

senkt die Mortalität, das Behandlungsversagen und die Krankenhausaufenthaltsdauer [36]. Auch in einem ambulanten Setting profitieren exazerbierte COPD-Patienten von der Behandlung mit Prednisolon [37]. Patienten mit schwerer COPD und hohen Exazerbationsraten können mit Roflumilast behandelt werden. Dabei handelt sich um einen Phosphodiesterase-4-Hemmer, der in Kombination mit LABA eine Alternative zur regulären bronchodilatorischen Therapie darstellt [38]. Theophyllin spielt aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite nur noch eine untergeordnete Rolle in der COPD-Therapie und dient lediglich als Reservemedikament [8, 34].

1.7.3 Beatmung

Patienten, die mit einer respiratorischen Partialinsuffizienz bei Hyperkapnie ($pH \leq 7.35$; $p_aCO_2 \geq 45$ mmHg) infolge einer akuten COPD-Exazerbation stationär aufgenommen werden, profitieren von einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) im Rahmen der Erstlinientherapie. Die initiale NIV reduziert Mortalitätsraten und die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung in einem stationären Setting [39, 40]. Der Erfolg der NIV lässt sich bereits innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Initiierung anhand folgender Parameter abschätzen: Verbesserung der Blutgase (pH-Wert, p_aO_2 , S_aO_2), Abnahme der Atemnot, Normalisierung von Herz und Atemfrequenz [41]. Eine invasive Beatmung sollte bei NIV-Versagen, Aspirationsgefahr, quantitativer Bewusstseinsstörung und hämodynamischer Instabilität in Betracht gezogen werden [9]. In einem ambulanten Therapieregime hat eine Langzeit-Sauerstofftherapie (>15 h/Tag) positiven Einfluss auf das Überleben von COPD-Patienten mit ausgeprägten schweren Hypoxämien ($p_aO_2 < 55$ mmHg unter Raumluft) [42].

1.7.4 Antibiotika

Es gibt nur wenige Placebo-kontrollierte Studien zur Antibiotikatherapie bei COPD-Patienten. Dennoch hat nach aktueller Studienlage der Einsatz von Antibiotika vor allem bei Infekt-getriggerten Exazerbationen einen hohen Stellenwert [43]. Insbesondere bei Intensivpatienten führt dies zu einer geringeren Mortalität und Krankenhausaufenthaltsdauer [2]. Noura S. et al. untersuchten 2001 in einer prospektiv randomisierten Studie mit 93 Teilnehmer den Effekt von einer zehntägigen Ofloxacinanwendung bei akut exazerbierten beatmungspflichtigen COPD-Patienten auf ITS im Vergleich zu einer Placebogruppe. In der Ofloxacingruppe konnte eine signifikante Verringerung der ITS-Mortalität (4% versus 17% in der Placebogruppe), nosokomialer Pneumonien, der ITS-Aufenthaltsdauer (9,4d versus 14,5d) und der durchschnittlichen Beatmungsdauer (6,4h versus 10h) festgestellt werden [44].

Auch eine ambulante prophylaktische Antibiotikatherapie kann einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. In einer randomisierten prospektiven Studie konnten Albert et al. zeigen, dass die tägliche Gabe von Azithromycin über ein Jahr die Anzahl der Exazerbationen von COPD-Patienten gegenüber einer Placebogruppe signifikant reduzierte [45]. Rhode et al. führen aktuell eine prospektive Placebo-kontrollierte Studie für die antibiotische Behandlung von moderat exazerbierten COPD-Patienten im ambulanten und stationären Bereich durch (ABACOPD Studie). An 22 deutschen Kliniken und Praxen soll bei 980 Patienten eine fünftägige Sultamicillin-Behandlung mit einem Placebo verglichen werden. Im Hinblick auf steigende Resistenzen soll gezeigt werden, dass nicht in allen Fällen eine Antibiotikatherapie indiziert ist. Die Studie wird u.a. von der CAPNETZ Stiftung unterstützt [46]. Die GOLD-Leitlinien befürworten die Gabe von Antibiotika insbesonde-

re bei Exazerbationen und bei Vorliegen der Kardinalsymptome Dyspnoe und eitriger Auswurf. Empfohlen werden Aminopenicilline plus Clavulansäure, Makrolide oder Tetracykline. Hinsichtlich der genauen Wahl des Antibiotikums wird auf die lokale Resistenzlage und auf die individuelle Einschätzung der behandelnden Ärzte verwiesen. Bei schweren Verläufen, häufigen Exazerbationen sowie bei beatmungspflichtigen Patienten wird eine mikrobiologische Untersuchung des Sputums auf gramnegative Erreger und Resistenzen empfohlen [9]. Die Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und American Thoracic Society Consensus Guidelines empfehlen zur Therapie einer ambulant erworbenen Pneumonie auf Intensivstation mindestens ein Betalaktamantibiotikum (Ampicillin/Sulbactam, Cefotaxim, Ceftriaxon) in Kombination mit Azithromycin oder einem Fluorchinolon [47]. Dabei sollten *S. pneumoniae*, Legionellen, *Haemophilus influenzae*, atypische Erreger und die meisten *Enterobakter spp.* abgedeckt werden. Bei Verdacht auf andere Erreger wie z.B. MRSA oder *P. aeruginosa* wird eine entsprechende Erweiterung des empirischen Therapieregimes empfohlen.

1.8 Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist das in der Humanmedizin wichtigste Bakterium aus der Familie der Pseudomonaden. Es handelt sich um gramnegative, nicht sporenbildende Stäbchenbakterien, die vor allem im feuchten Milieu vorkommen. Im Jahre 2000 gelang die komplette Sequenzierung des Genoms von *P. aeruginosa*. Mit 6,3 Millionen Basenpaaren und 5579 Genen gilt es als eines der größten sequenzierten bakteriellen Genome. Diese genetische Kapazität ist mit verantwortlich für die effektiven Resistenzmechanismen dieses Erregers [48]. Typische Infektionsquellen im Krankenhaus sind Beatmungsgeräte und Luftbefeuchter [49]. Neben Wundinfektionen, Otitis externa und Harnwegsinfekten, spielt *P. aeruginosa* bei der Infektion der Respirationsorgane eine bedeutende Rolle. Bei COPD-Patienten kann eine Kolonisation mit *P. aeruginosa* sowohl zu einer Verstärkung der respiratorischen Symptomatik und der Inflammation führen [25, 50], als auch eine Exazerbation auslösen [51]. Der initiale Nachweis von *P. aeruginosa* im Sputum von Patienten, die aufgrund einer COPD-Exazerbation stationär aufgenommen wurden, führte zu einer höheren 3-Jahres-Mortalität [52]. Auch eine ambulant erworbene Pneumonie aufgrund von *P. aeruginosa* führt zu einer erhöhten Sterblichkeit [53]. Darüber hinaus stellt die autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung Mukoviszidose einen hohen Risikofaktor für eine Infektion mit *P. aeruginosa* dar. Im Jahr 2012 lag die Gesamtprävalenz für eine Infektion mit *P. aeruginosa* aller in der Datenbank der Cystic Fibrosis Foundation registrierten Patienten bei fast 50% [54]. Allgemein gilt *P. aeruginosa* als typischer Erreger nosokomialer Infektionen [49].

1.8.1 Prävalenz

P. aeruginosa kommt im ambulanten Sektor selten vor [55]. In den aktualisierten Leitlinien der ambulant erworbenen Pneumonie von 2016 gelten das Vorliegen einer COPD bzw. Bronchiektasen und die Ernährung über eine PEG-Sonde als Risikofaktoren für *P. aeruginosa* als Pneumonieerreger [56]. Auch eine langjährige Antibiotikatherapie kann eine Infektion mit *P. aeruginosa* begünstigen [57]. In einer prospektiven Studie mit 559 hospitalisierten Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie waren ein Krankenhausaufenthalt von mehr als 48 Stunden in den letzten 30 Tagen, eine

antibiotische Vormedikation sowie pulmonale Komorbiditäten Risikofaktoren für eine Infektion mit gramnegativen Bakterien wie z.B. *P. aeruginosa* [53]. Die in Studien erhobenen Prävalenzen von *P. aeruginosa* bei COPD-Patienten variieren stark. Murphy et al. untersuchte im Rahmen einer prospektiven Studie die Sputumproben von 126 ambulant behandelten COPD-Patienten über 10 Jahre. *P. aeruginosa* ließ sich während dieser Zeit in 39 Fällen (31,5%) nachweisen [51]. Im Rahmen einer Fall-Kohorten-Studie mit 118 Patienten einer spezialisierten Tagesklinik für COPD gelang Gallego et al. der *P. aeruginosa*-Nachweis in 34,7% der Fälle [57]. In einer prospektiven Studie hospitalisierter COPD-Patienten auf Normalstation konnten Boixeda et al. *P. aeruginosa* nur in 12 aus 104 Fällen (11,5%) nachweisen [26]. Planquette et al. untersuchten in einer monozentrischen retrospektiven Studie über 10 Jahre (n=111) Patienten mit akut exazerbierter COPD auf Intensivstation. Der Nachweis von *P. aeruginosa* gelang in nur 7% der Fälle [3].

1.8.2 Pseudomonas-aktive Antibiotika

Aus der Gruppe der Penicilline ist lediglich Piperacillin pseudomonaswirksam und wird in der Regel in Kombination mit Tazobactam verwendet. Bei den Cephalosporinen ist *P. aeruginosa* nur für die Gruppen 3b (Ceftazidim) und 4 (Cefepim) sensibel. Darüber hinaus haben die Carbapeneme Meropenem und Imipenem sowie die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Levofloxacin eine ausreichende antipseudomonale Wirkung. Alternativ können auch Aminoglykoside bzw. Colistin zur Behandlung von *P. aeruginosa*-Infektionen verwendet werden [58]. Bei einer ambulant erworbenen Pneumonie mit *P. aeruginosa* wird nach Erregersicherung die Therapie mit Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Ciprofloxacin oder mit Meropenem empfohlen. Im Fall einer moderaten oder schweren Pneumonien mit *P. aeruginosa*-Nachweis sollte eine Kombinationstherapie mit zwei antipseudomonalen Antibiotika erwogen werden [56]. Auf Intensivstationen empfehlen amerikanische Leitlinien den Einsatz von antipseudomonalen Betalaktamantibiotika (Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Meropenem, Imipenem) in Kombination mit Ciprofloxacin oder Levofloxacin [47]. Für schwer behandelbare multiresistente Stämme ist Colistin (Polymyxin E) ein wichtiges Reserveantibiotikum. Es handelt sich um ein Polypeptidantibiotikum, dessen Wirkungsspektrum fast nur gramnegative Bakterien erfasst. Es ist bei schweren multiresistenten Infektionen mit *P. aeruginosa*, *A. baumannii* sowie Carbapenem-resistenten Enterobakterien zugelassen. Die Applikation erfolgt systemisch oder inhalativ [59]. Es wird vermutet, dass die inhalative Anwendung die Anzahl der Hospitalisierungsraten von COPD-Patienten mit *P. aeruginosa*-Infektion verringert [60]. Colistin hat eine geringe therapeutische Breite mit ausgeprägter Nephrotoxizität und gilt deshalb als Reserveantibiotikum [59].

1.8.3 Bedeutung von *Pseudomonas aeruginosa* in der empirischen Antibiotikatherapie der COPD

In Bezug auf die Pseudomonaswirksamkeit der empirischen Antibiotikatherapie bei COPD-Patienten lassen aktuelle Empfehlungen Entscheidungsspielräume. Die Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und American Thoracic Society Consensus Guidelines empfehlen ein initial antipseudomonales Antibiotikaregime bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Infektion mit *P. aeruginosa* [47]. Dazu zählen u.a. Bronchiektasen und schwere rezidivierende Exazerbationen mit häufiger Antibiotika- bzw. Steroidtherapie [47]. Diese müssen entsprechend abgewogen werden. In

den GOLD-Leitlinien wird die Anwendung einer kalkulierten Pseudomonas-aktiven Antibiotikatherapie nicht explizit erwähnt [9]. Auch in den aktuellen S3-Leitlinien zur ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) bei Erwachsenen gibt es diesbezüglich keine eindeutigen Empfehlungen [56]. *P. aeruginosa* gilt mit einer Inzidenz von <1% als seltener Auslöser einer CAP [55]. Im Falle einer leichten Pneumonie bei COPD-Patienten ist eine initial antipseudomonale Therapie von der individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes abhängig. Für den Einsatz werden Ciprofloxacin plus Amoxicillin oder Levofloxacin empfohlen [56]. Bei moderaten oder schweren Pneumonien und wahrscheinlicher *P. aeruginosa*-Infektion wird der Einsatz von zwei antipseudomonalen Antibiotika als Kombinationstherapie empfohlen, um eine inadäquate Initialtherapie zu vermeiden. Die Therapie sollte nach Evaluation des Resistogramms auf eine geeignete Monotherapie, wie einem Betalaktam oder Fluorchinolone, deeskaliert werden. Ceftazidim sollte aufgrund der unzureichenden Abdeckung von *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* nicht als Monotherapie angewendet werden [56].

1.9 Resistenzen

1.9.1 Resistenzmechanismen am Beispiel von *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotikaresistenzen können natürlicher oder erworbener Genese sein [61]. Die natürliche oder intrinsische Resistenz ist die grundsätzliche Unempfindlichkeit aller Stämme eines Erregers gegenüber bestimmten Antibiotika. Dies betrifft besonders *P. aeruginosa*. Die exklusive Anwendung von nur einem Antibiotikatypt führt zu einem sogenannten Selektionsdruck. Dadurch kann der Erreger durch Mutationen im eigenen Genom oder durch Gentransfer von anderen Erregern weitere Resistenzen entwickeln. Dies nennt man erworbene Resistenz [59]. Die bedeutendsten bakteriellen Resistenzmechanismen sind eine verminderte Aufnahme bzw. Efflux oder die Inaktivierung des Antibiotikums durch Enzyme sowie die räumliche Änderung der Zielstruktur.

Die äußere Membran von Bakterien stellt einen wichtigen intrinsischen Resistenzfaktor dar. Sie erfüllt eine Barrierefunktion. Antibiotika müssen die Zellwand des Erregers penetrieren, um ihre antibakterielle Wirkung zu entfalten [5]. Schätzungsweise 150 Gene codieren die Proteine der äußeren Membran von *P. aeruginosa* [48] und sind ein Erklärungsansatz für die natürliche Wirkungslücke zahlreicher Antibiotika. Aminoglykoside, Fluorchinolone (Ciprofloxacin), Betalaktamasen wie Tazobactam und Carbapeneme besitzen die Fähigkeit, trotzdem die Zellwand zu passieren [5]. Der Effekt der hohen Penetrationsbarriere wird durch Effluxpumpen verstärkt. Sie vermindern die intrazelluläre Wirkkonzentration durch aktives Ausschleusen der Wirksubstanz. Sie werden genetisch in allen *P. aeruginosa*-Stämmen repräsentiert. Durch Mutation der regulatorischen Gene unter Selektionsdruck kommt es zur vermehrten Expression der Effluxpumpen. Somit wird die Effluxaktivität und damit die Resistenz gesteigert. Nahezu alle antipseudomonalen Antibiotika sind in verschiedenem Maße von einer oder mehreren dieser Effluxpumpen betroffen [5].

Die Inaktivierung von Antibiotika durch Enzyme ist ebenfalls ein entscheidendes intrinsisches Resistenzmerkmal. Bedeutend bei *P. aeruginosa* ist die induzierbare chromosomale AmpC-Betalaktamase, die u.a. für die Unempfindlichkeit gegen Cephalosporinen und einige Penicillinen verantwortlich ist.

Je stärker AmpC von einem Antibiotikum induziert wird, desto höher ist auch die entsprechende Resistenz. Das gilt besonders für Ampicillin, welches als starker Induktor gilt [62]. Darüber hinaus kann es, wie bei den Effluxpumpen, durch einen hohen Selektionsdruck über Mutationen in den regulatorischen Genen konsekutiv zur Überexpression der entsprechenden Gene kommen. Das führt zur Bildung und Aktivierung weiterer inaktivierender Enzyme [5].

Ein weiterer Resistenzmechanismus ist die Veränderung der Zielstrukturen des Erregers durch Mutationen. Dies ist im Falle von *P. aeruginosa* bereits für Fluorchinolone belegt. Fluorchinolone nutzen die Typ-2-Topoisomerasen (DNA-Gyrase, Topoisomerase IV) von *P. aeruginosa* als Zielstrukturen. Durch Mutation in den sogenannten Quinolone-resistance-determining region (QRDR) können diese Enzyme so modifiziert werden, dass bei unbeeinflusstem Zellmetabolismus die Affinität der Fluorchinolone gegenüber den Typ-2-Topoisomerasen reduziert wird [5, 63, 64]. Darüber hinaus besitzt *P. aeruginosa* noch weitere Resistenzmechanismen. Die Resistenz gegen Carbapeneme beispielsweise ist neben einer erhöhten AmpC-Betalaktamase-Aktivität auch mit dem Verlust von OprD durch Mutation assoziiert. OprD ist ein Porin (Transmembranprotein) durch das Carbapeneme nach intrazellulär gelangen können [65].

Ist ein Krankheitserreger unempfindlich gegenüber mehrerer Klassen von Antibiotika, spricht man von Multiresistenz. Gramnegative Erreger gelten als multiresistent, wenn sie mindestens gegen die folgenden drei Antibiotikagruppen resistent sind: Acylureidopenicilline (Piperacillin/Tazobactam), Cephalosporine der 3./4. Generation (Cefotaxim/Ceftazidim) und Fluorchinolone (Ciprofloxacin). Sie werden dann als 3 - multiresistente gramnegative Erreger bezeichnet (3-MRGN). Liegt zudem eine Resistenz gegen Carbapeneme (Imipenem/Meropenem) vor, so spricht man von 4-MRGN. Im Falle von *P. aeruginosa* bedeutet 3-MRGN, dass eine beliebige der genannten vier Antibiotikagruppen wirksam ist [66].

1.9.2 Resistenzlage in Europa

Antimikrobielle Resistenzen sind eine der größten Herausforderungen der modernen Medizin. Jährlich sterben bis zu 25.000 Menschen in Europa an multiresistenten bakteriellen Erregern. Die Kosten belaufen sich schätzungsweise auf 1,5 Milliarden Euro pro Jahr [68]. Zu den kritischsten multiresistenten Erregern im Krankenhaus zählen *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* und *Enterobacter*. Sie werden in der Infektiologie häufig mit dem Akronym ESKAPE beschrieben [69]. In den USA kommt es jährlich schätzungsweise zu mehr als 50.000 nosokomialen Infektionen mit *P. aeruginosa*. Davon handelt es sich in ca. 13% der Fälle um multiresistente Erreger, die in mehr als 400 Fällen zum Tode führten. [70] Im europäischen Wirtschaftsraum waren 2016 ein Drittel der nachgewiesenen *P. aeruginosa*-Stämme gegen mindestens eine Antibiotikagruppe resistent. Am häufigsten waren Resistenzen gegenüber Piperacillin/Tazobactam, die im Durchschnitt 16,3% aller untersuchten Erreger betrafen (Abb. 1.2) [67]. Abbildung 1.3 zeigt die prozentualen Anteile der *P. aeruginosa*-Nachweise in Europa, die Multiresistenzen aufwiesen. Deutschland liegt mit 7,9% resistenter Stämme im Mittelfeld. Auffällig sind die hohen Resistenzraten in osteuropäischen Staaten wie z.B. Rumänien (48,9%), Griechenland (31,6%) und Bulgarien (35,7%) [67].

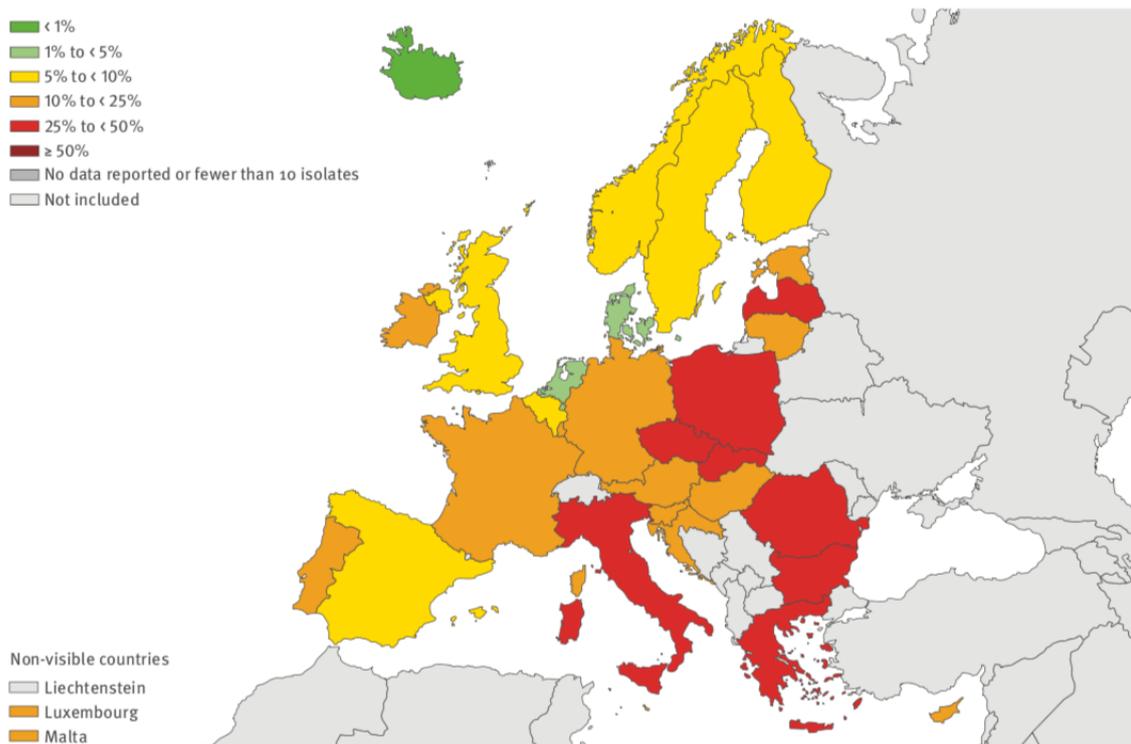


Abbildung 1.2: *P. aeruginosa*-Resistenzen gegen Piperacillin/Tazobactam in Europa 2016 [67]

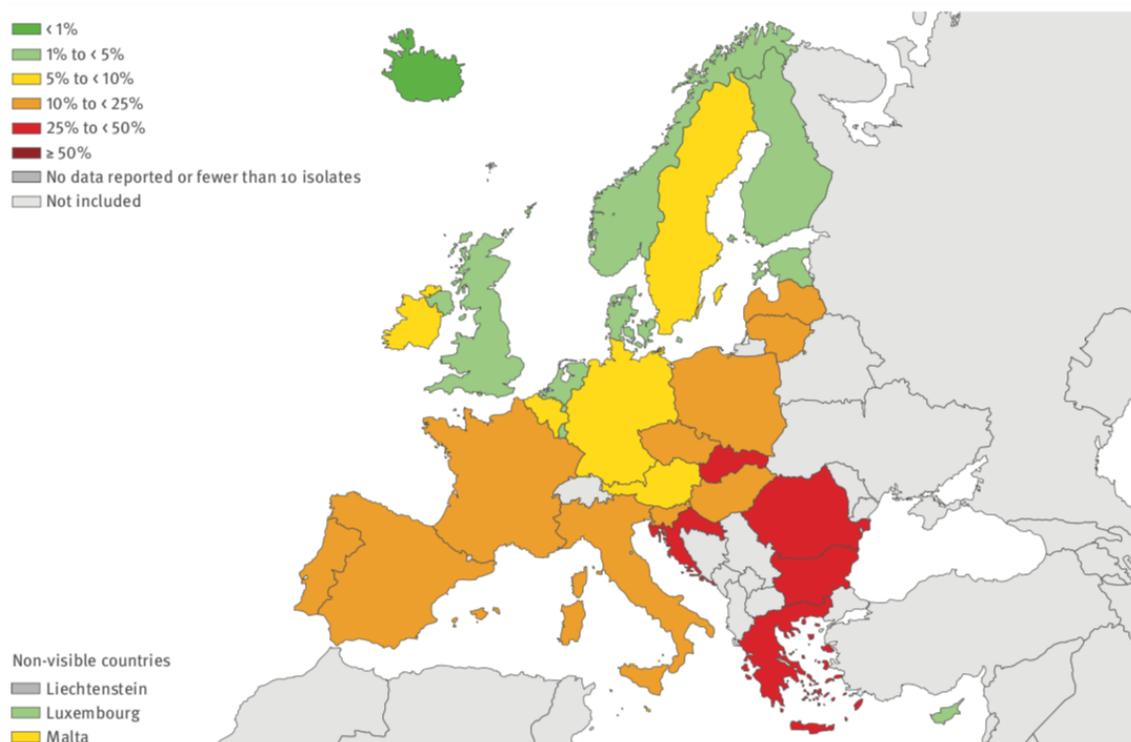


Abbildung 1.3: Multiresistente *P. aeruginosa*-Stämme in Europa 2016 [67]

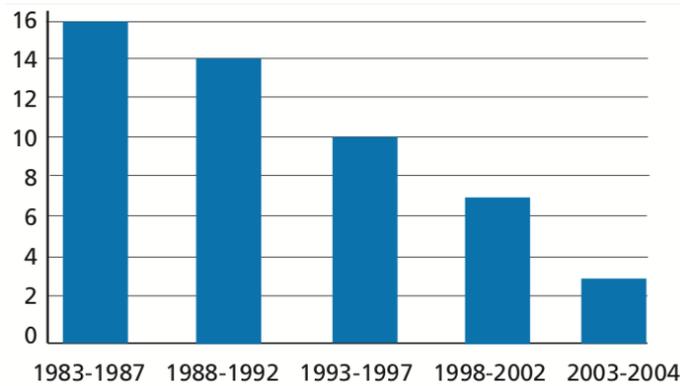


Abbildung 1.4: Anzahl der in den USA neu zugelassenen Antibiotika 1983-2004 [4]

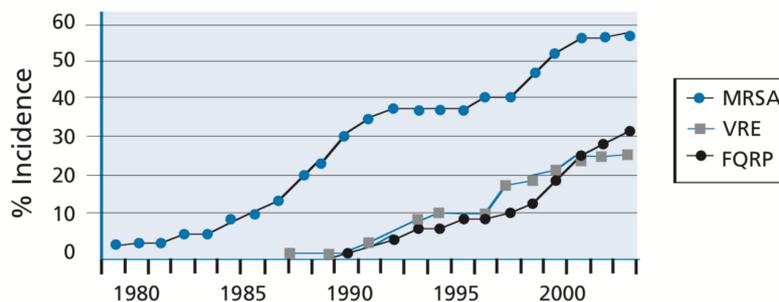


Abbildung 1.5: Inzidenzen resistenter Antibiotika in den USA [4];
 MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*;
 VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken;
 FQRP: Fluorchinolon-resistente *Pseudomonas aeruginosa*

Die medizinische Anwendung von Antibiotika begann 1942 mit der Einführung des Penicillins. In der Zeit zwischen 1950 und 1980 wurden bis zu 20 neue Antibiotika entwickelt [71]. Seitdem stagniert die Entwicklung neuer Antibiotika (Abb. 1.4). In den USA wurden zwischen 1998 und 2002 zehn neue Antibiotika zugelassen, von denen lediglich zwei neue Wirkmechanismen ohne Kreuzresistenzen zu bestehenden Substanzen aufwiesen. Folglich kommt es zu einer drastischen Zunahme von Resistenzen gegenüber Antibiotika [4]. Diese ist in Abbildung 1.5 dargestellt. Es gibt zahlreiche Gründe für die stagnierende Forschung und Investition in die Entwicklung neuer Antibiotika trotz des enormen Bedarfs. Im Vordergrund stehen die wirtschaftlichen Motive der Pharmaindustrie. Die Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen ist vergleichsweise unprofitabel. Antibiotika werden in der Regel für 7-14 Tage eingesetzt und sind sehr effektiv. Medikamente für chronische Erkrankungen versprechen höhere Gewinne aufgrund der dauerhaften Bedarfssituation der Patienten. Zudem ist die Zulassung neuer Antibiotika ein langer Prozess. Aufgrund der Vielzahl der Indikationen und Anwendungsgebiete bedarf es auch entsprechend viele Studien. Die Resistenzlage ist nicht immer eindeutig, was die Rekrutierung von Studienteilnehmern erschwert. Die genannten Punkte stellen ein wirtschaftliches Risiko für die Produktion und Forschung dar. Es bedarf den Einfluss der Politik, die Forschung im Bereich der Antibiotika wieder attraktiver zu gestalten [4].

1.10 Diagnostische Marker

In der Intensivmedizin werden verschiedene Biomarker und Analysen zur Diagnostik und Monitoring der Therapie bei Patienten mit Infektionen verwendet.

1.10.1 SOFA-Score

Tabelle 1.3: SOFA-Score [72]

Parameter	Punkte			
	1	2	3	4
p_aO_2/F_iO_2 in <i>mmHg</i>	<400	<300	<200 unter Beatmung	<100 unter Beatmung
Kreatinin ^a in <i>mg/dl</i>	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>5
Ausfuhr in <i>mg/dl</i>	-	-	<500	<200
Bilirubin ^a in <i>mg/dl</i>	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	6-9	<6
Thrombozyten ^a in $1000/mm^3$	<150	<100	<50	<20
Blutdruck in <i>mmHg</i>	MAP<70	Dopamin ≤ 5	Dopamin >5 <i>oder</i>	Dopamin >15 <i>oder</i>
Vasopressoren in $\mu g/kg/min$		<i>oder</i> Dobutamin	Adrenalin $\leq 0,1$ <i>oder</i> Noradrenalin $\leq 0,1$	Adrenalin >0,1 <i>oder</i> Noradrenalin >0,1

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ^aSerumkonzentration; p_aO_2 : arterieller Sauerstoffpartialdruck; F_iO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion

Der SOFA-Score ist ein etablierter Score zur Beurteilung der Organdysfunktionen von intensivpflichtigen Patienten. Er wurde 1994 durch die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegt und dient der Verlaufsbeurteilung sowie der Einschätzung von Mortalität und Morbidität auf Intensivstationen [72]. Seit 2016 ist er Teil der aktualisierten Sepsisdefinition [63]. Der SOFA-Score wird in der Regel alle 24 Stunden erhoben, wobei nur die jeweils schlechtesten Tageswerte berücksichtigt werden. Wie in Tabelle 1.3 dargestellt, werden für jedes Organsystem maximal vier Punkte vergeben. Die Summe aller vergebenen Punkte ist der SOFA-Score [72]. Eine Sepsis liegt bei einem SOFA-Anstieg um mindestens zwei Punkte infolge einer Infektion vor. Das ist assoziiert mit einer Krankenhausmortalität von mehr als 10% [63]. In dieser Analyse dient der SOFA-Score der Quantifizierung des Krankheitsschweregrades der Patienten und damit als wichtiges Baseline- und Vergleichscharakteristikum.

1.10.2 Blutgasanalyse

Durch eine Blutgasanalyse (BGA) lassen sich in kurzer Zeit die Partialdrücke von Sauerstoff (pO_2) und Kohlendioxid (pCO_2), der pH-Wert und Säure-Base-Parameter sowie die Elektrolyte im Blut messen. Sie dient der Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle von respiratorischen und metabolischen Störungen und spielt in der Intensivmedizin eine entscheidende Rolle. Die COPD als vorwiegend obstruktive Ventilationsstörung führt meist zu einem erhöhten Kohlendioxidpartialdruck und einem konsekutiv erniedrigten pH-Wert. Diese Störung des Säure-Base-Haushalts nennt man respiratorische Azidose [73]. Die Referenzwerte für den pH-Wert liegen zwischen 7,36 und 7,44. Der

pCO₂ sollte 35 bis 45 mmHg und der Basenüberschuss -2 bis +2 mmol/l betragen [75]. An diesen Parametern kann eine respiratorische Insuffizienz abgeschätzt werden. Eine partielle Insuffizienz ist gekennzeichnet durch eine isolierte Hypoxämie oder Hyperkapnie. Eine globale Insuffizienz liegt bei einer Hypoxämie mit gleichzeitiger Hyperkapnie vor und bedarf gegebenenfalls einer maschinellen Beatmung des Patienten [73]. Laktat ist ein Stoffwechselprodukt der anaeroben Glykolyse. Ein schwerer Sauerstoffmangel führt zu erhöhten Plasmawerten (Normwert <22 mg/dl). Das kann u.a. aufgrund von Schock, Herz-Kreislauf-Versagen oder Anämien verursacht werden. Differentialdiagnostisch muss bei einer azidotischen Stoffwechsellaage immer eine Laktatazidose in Betracht gezogen werden. Diese ist durch eine metabolische Additionsazidose mit vergrößerter Anionenlücke gekennzeichnet [74].

1.10.3 Entzündungsparameter

Das C-reaktive Protein (CRP) gilt als sensitiver aber unspezifischer Entzündungsparameter im Blut mit einer Halbwertszeit von ca. 48 Stunden. Es handelt sich um ein Akute-Phase-Protein, das im Rahmen einer Entzündungsreaktion in der Leber gebildet wird und das Immunsystem aktiviert. Erhöhte CRP-Werte im Blut werden vor allem von bakteriellen Entzündungen, aber auch von Gewebnekrosen und Malignomen verursacht. Da der CRP-Anstieg bis zu etwa 6 Stunden nach dem entzündlichen Geschehen eintritt und sein Maximum erst nach 24-48 Stunden erreicht, eignet sich der CRP-Wert nur bedingt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Antibiotikatherapie [73]. Der Referenzwert des CRP-Werts beim Erwachsenen liegt bei unter 5 mg/l [74]. Ein weitaus spezifischer Entzündungsparameter ist das Procalcitonin (PCT). Es handelt sich um das Vorläuferhormon von Calcitonin und wird vor allem von Fettzellen und Hepatozyten gebildet [73]. Der Normwert des PCT im Blut liegt bei <0,5 g/l [74]. Eine Erhöhung des PCT-Wertes im Serum kann eine bakterielle Infektion relativ spezifisch von anderen Formen der Entzündung abgrenzen [73]. In Kombination eignen sich CRP und PCT gut zur Diagnostik und Prognose bakterieller Entzündungen bei der akut exazerbierten COPD [75]. In Studien hat sich der PCT-Wert zur Abschätzung der Mortalität von beatmeten COPD-Patienten bewährt. Werte von <0,25 ng/ml bei Aufnahme und im Verlauf machen eine bakterielle Ursache einer COPD-Exazerbation unwahrscheinlich [76]. In einer Metaanalyse empfehlen Mathioudakis et al. die PCT-orientierte Antibiotikagabe bei stationär behandelten COPD-Patienten [77]. Die aktuelle S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie empfiehlt dies jedoch lediglich in erfahrenen Zentren [56]. Auf Intensivstationen sollte, unabhängig des CRP und PCT-Wertes immer eine Antibiotikatherapie erfolgen [2]. Die Leukozytenzahl im Blut beträgt beim Erwachsenen im Normalfall 4,3 - 10 /nl und ist ein unspezifischer Parameter. Infektionen, Entzündungsprozesse, Malignome, Traumata, akute Blutungen, Hämolysen und eine Reihe von Stoffwechselstörungen können einen Anstieg der Leukozytenzahl verursachen. Bakterielle Infektionen führen reaktiv zu relativ hohen Leukozytenzahlen und einer neutrophilen Linksverschiebung. Ausgedehnte Infektionen können im Verlauf zu einer Leukopenie führen [74].

2 Fragestellung

Die Datenlage bezüglich der kalkulierten Anwendung von Antibiotika, insbesondere solcher mit Pseudomonaswirkung, bei exazerbierten COPD-Patienten ist uneinheitlich. Empfehlungen in der Literatur sind nicht hinreichend wissenschaftlich belegt. Die Antibiotikatherapie bleibt eine individuelle Entscheidung der Ärzte. Die Resistenzlage von *P. aeruginosa* in Europa und weltweit spricht für eine differenzierte Indikationsstellung für Antibiotika mit Pseudomonaswirksamkeit. Es ist fraglich, ob der kalkulierte Einsatz von Antibiotika mit Pseudomonasaktivität im Rahmen einer COPD Exazerbation gerechtfertigt ist und zu einer schnelleren Genesung oder niedrigeren Mortalität führt.

Ziel dieser Arbeit war es daher

- den Einsatz Pseudomonas-aktiver Antibiotika und nachweisbare Erreger bei Patienten mit AECOPD zu quantifizieren.
- zu analysieren, ob der Einsatz Pseudomonas-aktiver Antibiotika in dem vorliegenden Kollektiv einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, die Krankheitsdauer oder die Mortalität hatte.

3 Patienten und Methoden

3.1 Kollektiv

Für diese retrospektive Analyse wurden die klinischen Daten von 437 Patienten mit dem Diagnoseschlüssel COPD ausgewertet, die zwischen dem 01. Januar 2009 und dem 31. Juni 2017 auf zwei Intensivstationen (ITS) der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum aufgenommen wurden. Das wichtigste Einschlusskriterium war die COPD als Hauptaufnahmediagnose. Dabei waren die akute Exazerbation oder eine Pneumonie bei Grunderkrankung COPD hinreichende Einschlussbedingungen. Die Aufnahme musste aus dem ambulanten Sektor aufgrund einer respiratorischen Symptomatik erfolgen. Ob Patienten von zu Hause, über den Hausarzt oder Notaufnahme aufgenommen wurden, war irrelevant. Berücksichtigt wurden auch Patienten, die infolge einer Reanimation hypoxischer Ursache eingeliefert wurden. Von der Analyse ausgeschlossen wurden auch Patienten, bei denen die COPD lediglich als Nebendiagnose vorlag. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Patienten, die aus anderen Krankenhäusern, Beatmungsheimen oder aus dem stationären

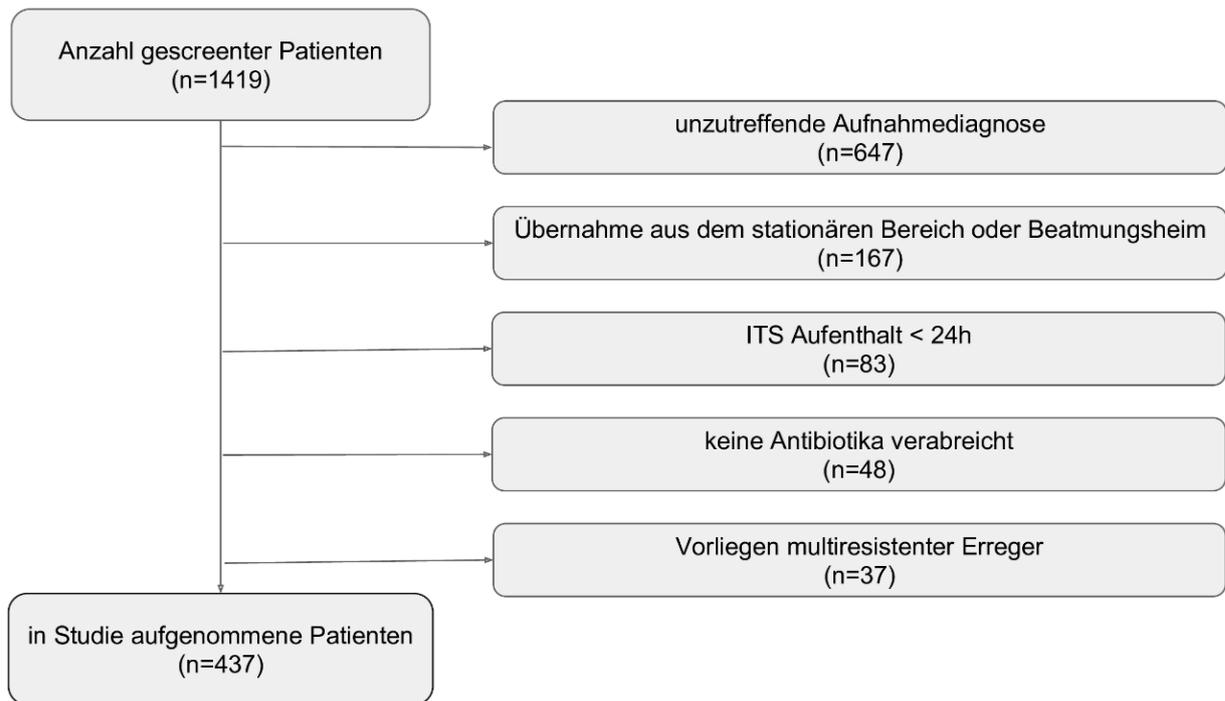


Abbildung 3.1: Patientenkollektiv

Bereich verlegt wurden, sowie solche, deren ITS-Aufenthalt weniger als 24 Stunden andauerte. Patienten, die trotz Erfüllung der o.g. Kriterien keine Antibiotika im Rahmen ihrer Behandlung verabreicht bekommen haben, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Darüber hinaus war der Nachweis multiresistenter Erreger bei Aufnahme ein Ausschlusskriterium. Wiederholte Aufnahmen von einem Patienten wurden akzeptiert, solange das Zeitintervall zwischen den Krankenhausaufenthalten mindestens drei Wochen betrug. Die Patientenauswahl ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

3.2 Datenerhebung und Dokumentation

Die Analyse wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorgestellt und durch diese genehmigt. Aufgrund des retrospektiven Designs und der Untersuchung von klinischen Routinedaten war keine Einwilligung durch den jeweiligen Patienten erforderlich. Die Patienten wurden zunächst mit Hilfe des Aufnahme ICD-10 Codes identifiziert. Anschließend erfolgte ein genaueres Screening nach den in Abschnitt 3.1 genannten Kriterien. Dabei dienten die entsprechende Entlassungs - bzw. Verlegungsbriefe sowie die digitalen Patientenakten auf der Intensivstation zur Identifizierung der geeigneten Patienten. Darüber hinaus wurden radiologische, mikrobiologische und labormedizinische Befunde, sowie Blutgasanalysen (BGA) und Vitalparameter zur Datenerfassung eingesehen. Die für diese Arbeit relevanten Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS eingegeben und ausgewertet. Alle erhobenen Daten wurden in einer vollständig anonymisierten Form gespeichert.

3.3 Variablen

Für die Auswertung wurden folgende Patientencharakteristika berücksichtigt: Geschlecht, Alter, Aufnahmedatum, Entlassungsdatum und Entlassungsziel. Relevante Grunderkrankungen wie Diabetes Mellitus, Arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Koronare Herzkrankheit wurden der Krankenakte entnommen. Es wurde dokumentiert, ob die Patienten im Rahmen ihrer Hausmedikation mit Antibiotika oder Prednisolon innerhalb der letzten 3 Wochen vor Aufnahme eingenommen behandelt wurden. Erfasst wurden auch das Vorhandensein von Infiltraten im Röntgenthorax (radiologischer Befund) bei Aufnahme. Ambulant erworbene Infektionen bei stationär behandelten Patienten sind definiert durch ihr Auftreten innerhalb der ersten 48-72 Stunden des Krankenhausaufenthaltes. Alles über den Zeitraum hinaus gilt als nosokomiale Infektion [56]. Im Rahmen dieser Analyse haben wir ein Zeitfenster von bis zu 72 Stunden nach Aufnahme auf ITS festgelegt. Kernaussage war die Dokumentation der kalkulierten antibiotischen Therapie innerhalb der ersten 72 Stunden auf der ITS. Berücksichtigt wurde auch eine eventuelle Therapieeskalation, sofern diese innerhalb des o.g. Zeitfensters stattfand. Separat wurde die Wirksamkeit der Therapie auf *P. aeruginosa* als wichtigstes Gruppierungsmerkmal dokumentiert. Sofern vorhanden, wurde die Erregerdiagnostik die innerhalb der ersten 72h des ITS Aufenthalts stattfand, erfasst. Es wurden Sputum, Tracheobronchialsekret (TBS), Bronchoalveoläre Lavage (BAL) und Blutkulturen als Untersuchungsmaterialien berücksichtigt. Erreger der physiologischen Mundflora, wie z.B. *Candida* und vergrünende Streptokokken wurden ignoriert. Der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* in der Blutkultur mit einer Bebrütungszeit von mehr als 24 Stunden wurde nicht dokumentiert, da ab diesem Zeitintervall von einer Kontamination auszugehen war. Anhand der Resistogramme wurde beurteilt, ob die initial verabreichte kalkulierte Antibiotikatherapie hinsichtlich der Resistenzlage des nachgewiesenen Erregers adäquat gewesen war. Folgende Verlaufs- und Behandlungsparameter wurden dokumentiert: Dialysepflichtigkeit, Intubation, Tracheotomie sowie die Beatmungsstunden. Als Beatmung zählte auch eine nicht invasive Beatmung mittels Masken-CPAP mit Druckunterstützung. Außerdem wurden die im Folgenden genannten Parameter aus den labormedizinischen Befunden und Blutgasanalysen, sowie der SOFA-Score an den Tagen 1, 4, 7, 28 und am Entlassungstag des ITS-Aufenthalts notiert. Aus den vorzugsweise arteriellen BGA wurden der pH-Wert und der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) dokumentiert. Berücksichtigt wurde dabei für den pH-Wert der niedrigste und für den pCO_2 der höchste Tageswert. Venöse BGA wurden verwendet, falls am entsprechenden Tag keine arterielle BGA vorlag. Aus der Blutanalyse wurden die jeweils höchsten Tageswerte von CRP, PCT, Leukozyten und Laktat dokumentiert.

3.4 Gruppeneinteilung

Das Gesamtkollektiv wurde retrospektiv in zwei Behandlungsgruppen unterteilt und verglichen. Die eine Gruppe beinhaltet die Patienten die als initiale Therapie (<72h) Pseudomonas-wirksame Antibiotika erhielten (PAA). Patienten, die mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika therapiert wurden, gehörten der Vergleichsgruppe (PIA) an.

3.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Analyse wurde die Version 22 von SPSS Statistics (IBM, New York, USA) verwendet. Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ (zweiseitig) als signifikant betrachtet. Die ITS-Aufenthaltsdauer wurde aus Aufnahmedatum und Entlassungsdatum errechnet. Zur Beurteilung der Datenverteilung der metrischen Variablen wie Alter, ITS-Aufenthaltsdauer oder Beatmungsdauer wurden Histogramme und der Komogorov-Smirnov-Test verwendet. Für deskriptive Analysen zur Darstellung von Häufigkeiten wurden entsprechend der Datenverteilung der Mittelwert und Standardabweichung bzw. der Median und Interquartilbereich angegeben. Zum Vergleich der Häufigkeiten von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test eingesetzt. Der t-Test diente der statistischen Prüfung der Mittelwerte von normalverteilten Parametern. Für die Analyse nicht-normalverteilter Merkmale wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens erfolgte eine Überlebenszeitanalyse. Die korrespondierenden Überlebenskurven für jede Behandlungsgruppe wurden separat dargestellt. Der Log-Rank-Test diente dem statistischen Vergleich beider Gruppen. Zur Beurteilung des Einflusses der initialen Antibiotikatherapie, des Geschlechts und des SOFA-Scores auf die Überlebenszeit wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Dafür wurde der SOFA-Score nach eigener klinischer Abschätzung in drei Krankheitsschweregrade unterteilt: Grad I ($SOFA \leq 3$), Grad II ($3 < SOFA \leq 9$), und Grad III ($SOFA > 9$). Zusätzlich wurde der Vergleich der Überlebenskurven beider Behandlungsgruppen für den jeweiligen Schweregrad in separaten Grafiken dargestellt. Zur grafischen Darstellung der Tabellen und Abbildungen wurden neben SPSS auch Microsoft Excel, Microsoft Word, Microsoft Powerpoint (Microsoft Office Suite for Mac 2011, Microsoft, USA), ShareLaTeX und MedCalc Version 18 verwendet.

3.6 Literaturrecherche

Diese Arbeit wurde unter Beachtung der Satzung der Charité zur Sicherung einer guten wissenschaftlichen Praxis verfasst. Im Zeitraum vom Juni 2017 bis März 2018 wurde eine selektive Recherche auf der Online-Metadatenbank Pubmed durchgeführt.

Folgende Suchbegriffe wurden verwendet:

- Antibiotics AND Pseudomonas aeruginosa
- COPD Exacerbation AND Pseudomonas aeruginosa
- Pseudomonas aeruginosa AND ICU
- Pneumonia AND Pseudomonas aeruginosa

Die Abstracts der Suchergebnisse wurden auf Relevanz für die vorliegende Arbeit gescreent. Zudem wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Artikel als weitere Quelle berücksichtigt. Ausgewählte Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der GOLD sowie Fachliteratur aus den medizinischen Bibliotheken der Charité - Universitätsmedizin Berlin und deren Literaturverzeichnisse wurden mit einbezogen.

4 Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika

Tabelle 4.1: Basischarakteristika

	Gesamtkollektiv n=437 (100)	PIA n=166 (38)	PAA n=271 (62)	p-Wert
Alter ¹	68 (10)	69 (12)	68 (9)	0,251 ^a
Geschlecht ²				
Weiblich	203 (46,5)	82 (49,4)	121 (44,6)	0,334 ^b
Männlich	234 (53,5)	84 (50,6)	150 (55,4)	
Z.n. Reanimation ²	32 (7,3)	15 (9)	17 (6,3)	0,282 ^b
COPD Stadium ²				
Grad II	12 (2,7)	5 (3)	7 (2,6)	0,790 ^b
Grad III	40 (9,2)	12 (7,2)	28 (10,3)	0,275 ^b
Grad IV	140 (32)	37 (22,3)	103 (38)	0,001 ^b
Grad unbekannt	245 (56,1)	112 (67,5)	133 (49,1)	<0,001 ^b
Vorerkrankungen ²				
Diabetes Mellitus	143 (32,7)	49 (29,5)	94 (34,7)	0,264 ^b
Arterielle Hypertonie	282 (64,5)	103 (62)	179 (66,1)	0,396 ^b
KHK	142 (32,5)	50 (30,1)	92 (33,9)	0,407 ^b
Herzinsuffizienz	94 (21,5)	37 (22,3)	57 (21)	0,756 ^b
Vormedikation ²				
Prednisolon	44 (10,1)	7 (4,2)	37 (13,7)	0,001 ^b
Antibiotika	30 (6,9)	7 (4,2)	23 (8,5)	0,087 ^b
Infiltrate <72h ²	161 (36,8)	53 (31,9)	108 (39,9)	0,096 ^b

¹Angabe in Mittelwert (Standardabweichung); ²Angabe in absoluter Zahl (Prozent); ^aWelch-t-Test; ^bChi-Quadrat-Test; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

Die Gesamtpopulation war durchschnittlich 68 Jahre alt und 46,5% (203 Patienten) waren weiblich. Die häufigsten Grunderkrankungen der Patienten waren Arterielle Hypertonie (64,5%), gefolgt von Diabetes Mellitus (32,7%), Koronarer Herzkrankheit (32,5%) und Herzinsuffizienz (21,5%). Das COPD-Stadium vor der Exazerbation konnte in 43,9% der Fälle (192 Patienten) festgestellt werden. 140 Patienten (32% des Gesamtkollektivs) waren mit einer COPD Grad IV diagnostiziert, während

Grad II und III in weniger als 10% der Patienten vorlag. Eine COPD Grad I war nicht dokumentiert. Im Rahmen der Vormedikation nahmen 44 Patienten (10,1%) Prednisolon und 30 Patienten (6,9%) Antibiotika ein. Bei 161 Patienten (36,8%) waren innerhalb der ersten drei Tage Infiltrate im Röntgen-Thorax nachweisbar. Eine Reanimation aufgrund eines Kreislaufstillstands respiratorischer Ursache fand bei 32 Patienten (7,3%) vor der stationären Aufnahme statt.

Insgesamt 271 Patienten (62%) der Gesamtpopulation, davon 121 Frauen (44,6% der Untergruppe) und 150 Männer (55,4% respektive) wurden bei Aufnahme mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika (PAA) behandelt. In 166 Fällen (38%), davon waren 49,4% weiblich, wurden Pseudomonas-inaktive Antibiotika (PIA) gegeben. Das Alter der Patienten mit PIA lag durchschnittlich bei 69 Jahren und damit ein Jahr über dem Mittelwert des Gesamtkollektivs und der PAA-Gruppe. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Patienten, die infolge einer Reanimation aufgenommen wurden. Eine COPD Grad IV war signifikant häufiger bei Patienten mit PAA dokumentiert (38% versus 22,3% bei Patienten mit PIA; $p=0,001$). Bei 133 (49,1%) der Patienten, die mit PAA behandelt wurden war kein COPD-Stadium dokumentiert. Das betraf 112 (67,5%) der Vergleichsgruppe ($p<0,001$). Patienten mit PAA wurden häufiger im Rahmen der Hausmedikation mit Prednisolon- bzw. Antibiotika behandelt als Patienten mit PIA. Prednisolon wurde von 37 Patienten der PAA-Gruppe (13,7%) eingenommen. In der PIA-Gruppe betraf dies sieben Patienten (4,2%). Der Unterschied war signifikant ($p=0,001$). Antibiotika vor stationärer Aufnahme wurden von sieben Patienten mit PIA (4,2%) und von 23 Patienten (8,5%) mit PAA eingenommen. Die radiologischen Röntgen-Thorax Befunde der ersten drei Tage des ITS Aufenthalts beschrieben in 53 Fällen (31,9%) der PIA-Gruppe pneumonische Infiltrate im Röntgen-Thorax. Unter den Patienten mit PAA waren es 39,9% (108 Fälle), acht Prozentpunkte mehr als in der Vergleichsgruppe ohne signifikante Differenzen.

4.2 Verlaufsparemeter

Tabelle 4.2: Verlaufsparemeter

	Gesamtkollektiv n=437 (100 %)	PIA n=166 (38%)	PAA n=271 (62%)	p-Wert
ITS Aufenthalt in d ¹	5 (3-11)	5 (2-9)	5 (3-13)	0,061 ^a
Dialyse ²	28 (6,4)	9 (5,4)	19 (7)	0,510 ^b
Intubation ²	174 (39,8)	60 (36,1)	114 (42,1)	0,220 ^b
Tracheotomie ²	75 (17,2)	25 (15,1)	50 (18,5)	0,362 ^b
Beatmungsdauer in h ¹	51 (9-191)	22 (8-126)	66 (11-209)	0,003 ^a

¹Angabe in Median (25.-75. Perzentile); ²Angabe in absoluter Zahl (Prozent); ^aMann-Whitney-U-Test; ^bChi-Quadrat-Test; d: Tage; h: Stunden; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

Der mediane ITS-Aufenthalt der Patienten betrug sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den beiden Behandlungsgruppen fünf Tage. Eine Dialyse erfolgte bei 28 Patienten (6,4%). Davon sind 19

Patienten (7%) mit PAA und neun Patienten (5,4%) mit PIA behandelt worden, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt mussten im Verlauf 174 Patienten (39,8%) intubiert und 75 Patienten (17,2%) tracheotomiert werden. Die Beatmungsdauer lag im Median bei 51 Stunden. In der PAA-Gruppe betrug die mediane Beatmungsdauer 66 Stunden, 44 Stunden mehr als in der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,003$). 114 Patienten (42,1%) der PAA-Patienten wurden intubiert, davon 50 Patienten (18,5% des Gesamtkollektivs) tracheotomiert. In der PIA-Gruppe wurden 60 Patienten (36,1%) intubiert und 25 (15,1%) tracheotomiert.

4.3 Entlassungsziel

Tabelle 4.3: Entlassungsziel

	Gesamtkollektiv n=437 (100%)	PIA n=166 (38%)	PAA n=271 (62%)
Tod	55 (12,6)	15 (9)	40 (14,8)
Überlebende	382 (87,4)	151 (91)	231 (85,2)
Normalstation ¹	275 (72)	105 (69,5)	170 (73,6)
Anderes Krankenhaus ¹	70 (18,3)	32 (21,2)	38 (16,5)
Nach Hause ¹	12 (3,1)	5 (3,3)	7 (3)
Pflegeheim ¹	10 (2,6)	5 (3,3)	5 (2,2)
Rehabilitation ¹	7 (1,8)	2 (1,3)	5 (2,2)
Andere ITS der Charité ¹	8 (2,1)	2 (1,3)	6 (2,6)

Angaben in absoluten Zahlen (Prozent); ¹Prozent nur auf Überlebende bezogen; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

Von den 437 in diese Analyse aufgenommenen Patienten verstarben 55 (12,6%) während des ITS Aufenthalts, 40 davon in der PAA-Gruppe (14,8%), und 15 Patienten in der PIA-Gruppe (9%). Von denjenigen Patienten die den ITS-Aufenthalt überlebten, wurden 72% (275 Patienten) auf eine Normalstation der Charité - Universitätsmedizin Berlin verlegt und dort weiterbehandelt. Bei den Patienten mit antipseudomonaler Therapie waren es 170 (73,6% der Überlebenden der Untergruppe) und 105 (69,5% der Überlebenden der Untergruppe) in der Vergleichsgruppe mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika. Die Verlegung in ein anderes Krankenhaus betraf insgesamt 70 Patienten (18,3% der Überlebenden), in der PIA-Gruppe 32 (21,2%) bzw. in der PAA-Gruppe 38 Patienten (16,5%). Weniger als vier Prozent der überlebenden Patienten des Gesamtkollektivs und der Behandlungsgruppen wurden direkt nach Hause, in ein Pflegeheim, in eine Rehabilitationseinrichtung oder auf eine andere Intensivstation der Charité verlegt.

4.4 Erregerdiagnostik

Ein Erregernachweis aus Sputum, Tracheobronchialsekret (TBS), bronchoalveolärer Lavage (BAL) oder Blutkulturen lag bei 107 Patienten (24,5%) vor (Tab. 4.4). Dabei wurden nur Erregernachweise innerhalb des Zeitfensters von 72 Stunden nach Aufnahme auf ITS berücksichtigt (Abschnitt 3.3). Bei 75,5% gelang kein Erregernachweis oder es lagen keine mikrobiologischen Ergebnisse vor. In 16 Fällen (3,7% des Gesamtkollektivs) gelang der Nachweis von *P. aeruginosa*. In der PIA-Gruppe wurde bei 32 Patienten (19,3%) ein Erreger nachgewiesen, wobei es sich lediglich in einem Fall (3,1%) um *P. aeruginosa* handelte. Bei 75 Patienten der PAA-Gruppe (27,7%) lag ein Erregernachweis vor, davon bei 15 Patienten (20%) *P. aeruginosa*. Somit wurde bei Patienten mit PAA signifikant häufiger *P. aeruginosa* nachgewiesen als in der Vergleichsgruppe ($p=0,005$). Bei 27 Patienten (6,2%) kam es innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme zu einer Eskalation der Antibiotikatherapie. Das betraf 8,9% der PAA-Gruppe und 1,8% der PIA-Gruppe ($p=0,003$). Wie in Abschnitt 3.3 beschrieben, wurde bei Vorliegen eines Erregernachweises anhand des entsprechenden Resistogramms beurteilt, ob die initiale antibiotische Therapie adäquat gewählt worden war. In 22,4% der Fälle mit Erregernachweis war dies nicht der Fall. Im Bezug auf das Gesamtkollektiv wurden 24 Patienten (5,6%) mit einem Antibiotikum therapiert, auf das der nachgewiesene Keim nicht sensibel war. Sechs Patienten (25% der Patienten mit inadäquater antibiotischer Therapie) verstarben während des ITS-Aufenthalts, fünf mit PAA (38,5%) und ein Patient mit PIA (9,1%; $p=0,098$).

Tabelle 4.4: Erregerdiagnostik

	Gesamtkollektiv n=437 (100 %)	PIA n=166 (38%)	PAA n=271 (62%)	p-Wert ^a
Erregernachweis <72h	107 (24,5)	32 (19,3)	75 (27,7)	0,048
davon <i>P. aeruginosa</i>	16 (15)	1 (3,1)	15 (20)	0,025
davon ATB _i inadäquat	24 (22,4)	11 (34,4)	13 (17,3)	0,053
<i>P. aeruginosa</i> (gesamt)	16 (3,7)	1 (0,6)	15 (5,5)	0,008
Therapieeskalation <72h	27 (6,2)	3 (1,8)	24 (8,9)	0,003
ATB _i inadäquat (gesamt)	24 (5,6)	11 (6,6)	13 (4,8)	0,053
davon gestorben	6 (25)	1 (9,1)	5 (38,5)	0,098

Angaben in absoluten Zahlen (Prozent); ^aChi-Quadrat-Test; h: Stunden; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

4.5 Jahresvergleich

Abbildung 4.1 zeigt die Anzahl der im Zeitraum vom 01. Januar 2009 bis 31. Juni 2017 pro Jahr in diese Analyse eingeschlossenen Patienten. In den Jahren 2009 bis 2016 wurden pro Jahr im Durchschnitt 53 Patienten berücksichtigt. Im ersten Halbjahr 2017 waren es 33. Dabei nahm der Anteil der Patienten die mit pseudomonaswirksamer Antibiotika anbehandelt wurden in den Jahren bis 2015 stetig zu. Während 2009 44% der Patienten mit PAA behandelt wurden, waren es 2015 bereits 76,2%. Im Jahr 2016 und dem ersten Halbjahr 2017 nahm der prozentuelle Anteil antipseudomonal behandelter Patienten wieder etwas ab.

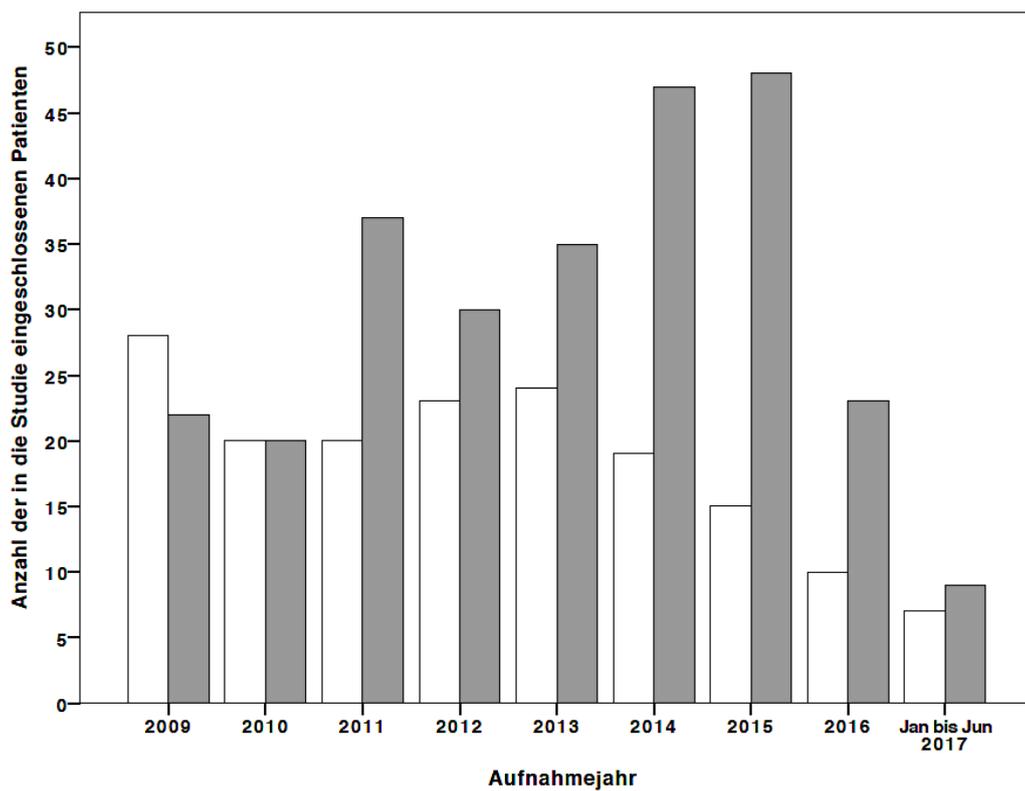


Abbildung 4.1: Jahresvergleich der Behandlungsgruppen

□ PIA
■ PAA

4.6 Diagnostische Marker

Der SOFA-Score am Aufnahmetag betrug bei Patienten mit PAA im Median 5 und war damit um zwei Punkte höher als bei Patienten mit PIA. Der Unterschied war signifikant ($p=0,002$). Insgesamt wurden die Patienten mit einem medianen SOFA-Score von 2 entlassen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der mediane pH-Wert im Blut am Aufnahmetag der Patienten mit PAA betrug im Median 7,29 und war um 0,1 geringer als in der PIA-Gruppe. Der Kohlendioxidpartialdruck lag am ersten Tag in beiden Fällen im Median deutlich über den Referenzwerten (PIA: 59mmHg; PAA: 62mmHg; $p=0,360$), unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Der mediane PCT-Wert lag am Aufnahme- und Entlassungstag in allen Gruppen im Normbereich ($<0,5$ ng/ml). Der CRP-Wert war im Median in beiden Gruppen am ersten Tag erhöht. Patienten mit PIA hatten einen medianen CRP von 9 mg/dl (Normalwert <5 mg/l); jene mit PAA 13,9 mg/dl. Der Unterschied war signifikant ($p=0,001$). Am Entlassungstag lagen im Gesamtkollektiv medianer pH-Wert und PCT im Normbereich. Eine Hyperkapnie fand sich im Median in beiden Gruppen. Der mediane CRP-Wert war noch leicht erhöht mit 8,4 mg/dl in der PIA-Gruppe und 10,4 mg/dl in der PAA-Gruppe. Die Leukozytenzahl lag im Median knapp über dem oberen Referenzwert. Der mediane SOFA-Score betrug in allen Gruppen am Entlassungstag 2. Insgesamt haben sich im Median alle genannten Parameter im Vergleich zum Aufnahmetag verbessert. Erhöhte Laktatwerte als Zeichen einer Gewebhypoxie fanden sich in keiner der Gruppen. Es lagen leicht erhöhte Kohlendioxidpartialdrücke in beiden Behandlungsgruppen bei Entlassung vor (53mmHg bei Patienten mit PIA vs. 55mmHg in der PAA-Gruppe, $p=0,401$). In den Abbildungen 4.2 und 4.3 ist der Verlauf ausgewählter diagnostischer Marker der beiden Behandlungsgruppen in Boxplots dargestellt. Die genauen Werte sind in der Tabelle 4.5 ersichtlich.

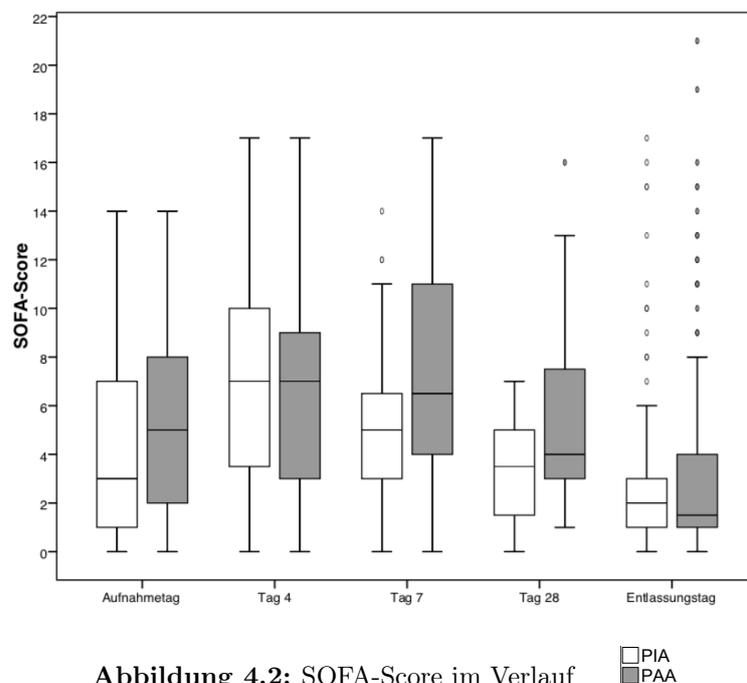
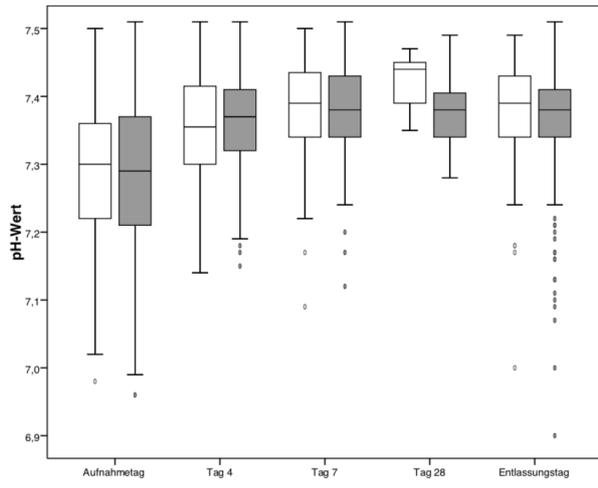
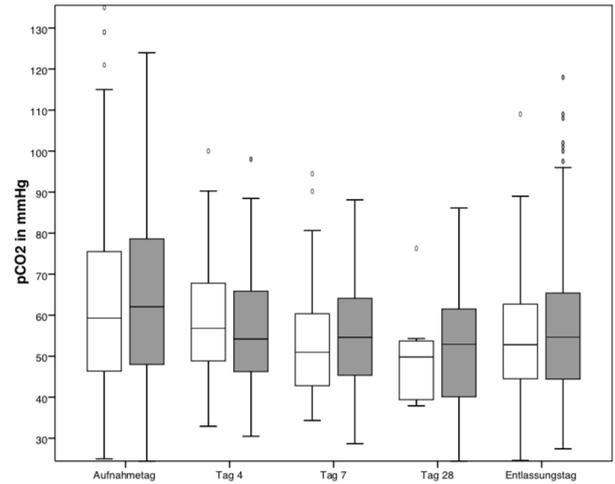


Abbildung 4.2: SOFA-Score im Verlauf

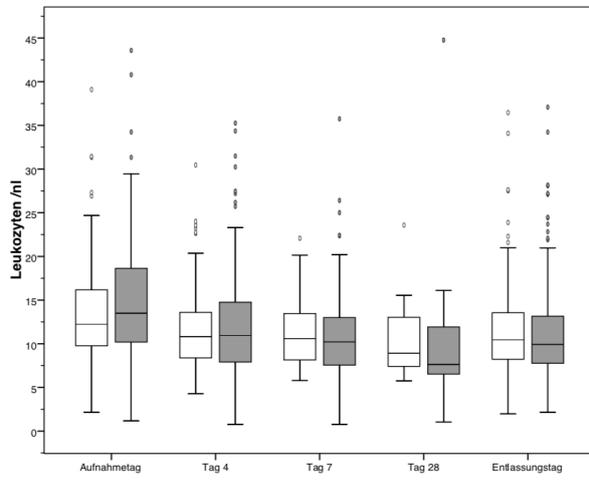
□ PIA
■ PAA



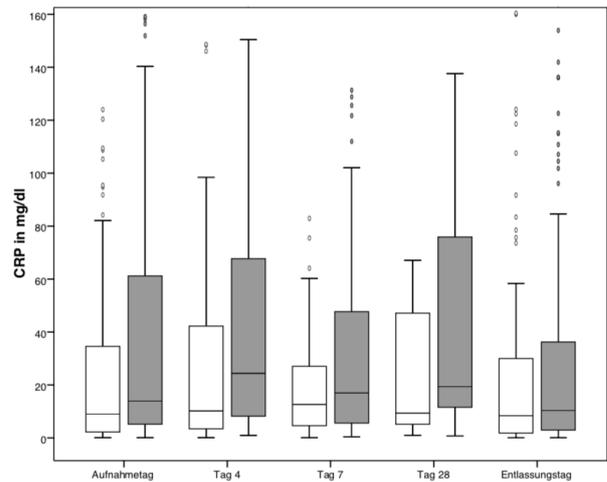
a) pH-Wert



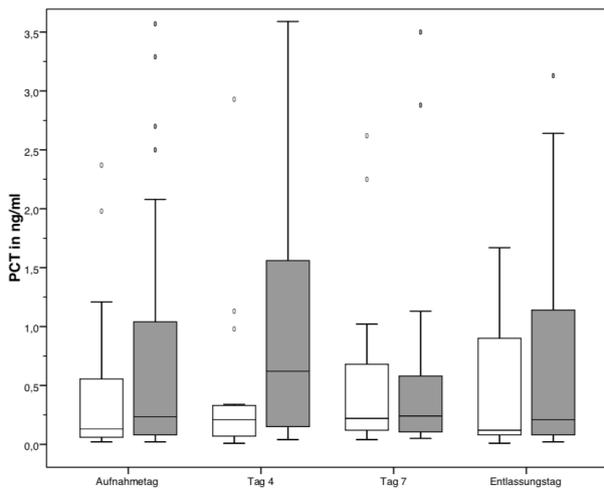
b) pCO₂



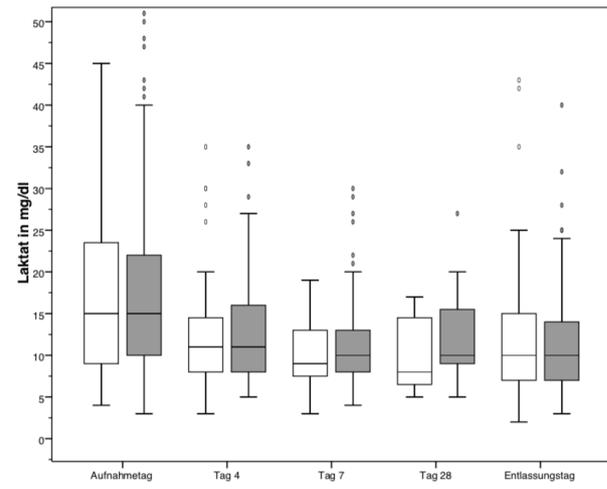
c) Leukozyten



d) CRP



e) PCT



f) Laktat

Abbildung 4.3: Weitere diagnostische Marker im Verlauf

□ PIA
■ PAA

Tabelle 4.5: Diagnostische Marker im Verlauf

	Gesamtkollektiv n=437 (100 %)	PIA n=166 (38%)	PAA n=271 (62%)	p-Wert^a
SOFA				
Aufnahmetag	4 (1-8)	3 (1-7)	5 (2-8)	0,002
Tag 4	7 (3-10)	7 (3-10)	7 (3-9)	
Tag 7	6 (3-10)	5 (3-7)	7 (4-11)	
Tag 28	4 (3-6)	4 (1-5)	4 (3-8)	
Entlassungstag	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-4)	0,304
pH-Wert				
Aufnahmetag	7,29 (7,22-7,37)	7,3 (7,22-7,36)	7,29 (7,21-7,37)	0,620
Tag 4	7,36 (7,32-7,41)	7,35 (7,30-7,42)	7,37 (7,32-7,41)	
Tag 7	7,39 (7,34-7,43)	7,39 (7,34-7,44)	7,38 (7,34-7,40)	
Tag 28	7,40 (7,35-7,44)	7,44 (7,37-7,45)	7,38 (7,34-7,40)	
Entlassungstag	7,39 (7,34-7,42)	7,39 (7,34-7,43)	7,38 (7,34-7,41)	0,341
pCO₂				
Aufnahmetag	61 (48-78)	59 (46-76)	62 (48-79)	0,360
Tag 4	56 (47-66)	57 (49-69)	54 (46-66)	
Tag 7	54 (45-63)	51 (43-60)	55 (45-64)	
Tag 28	51 (40-59)	50 (39-54)	53 (39-62)	
Entlassungstag	54 (44-65)	53 (44-63)	55 (44-65)	0,401
Leukozyten /nl				
Aufnahmetag	12,8 (10-17,1)	12,3 (9,8-16,2)	13,5 (10,1-18,8)	0,025
Tag 4	10,9 (8-15)	10,8 (8,2-13,7)	10,9 (7,9-14,8)	
Tag 7	10,4 (7,7-13,3)	10,6 (8-13,7)	10,2 (7,5-13,2)	
Tag 28	8,2 (6,7-13,1)	8,9 (6,7-14,1)	7,6 (6,4-12,5)	
Entlassungstag	10,2 (7,9-13,4)	10,5 (8,2-13,6)	9,9 (7,8-13,3)	0,354
CRP in mg/dl				
Aufnahmetag	13,1 (3,8-51,1)	9 (2,2-35)	13,9 (5,2-61,3)	0,001
Tag 4	20 (6,1,-53,4)	10,2 (3,4-42,6)	24,4 (7,8-69,4)	
Tag 7	15,3 (4,9-40,7)	12,7 (4,-27,4)	17 (5,5-48,6)	
Tag 28	17,8 (6-64,7)	9,4 (4,8-62,8)	19,4 (10,7-79,6)	
Entlassungstag	9,4 (2,6-32,7)	8,4 (1,8-30,1)	10,4 (2,9-36,3)	0,089
PCT in ng/ml				
Aufnahmetag	0,2 (0,08-0,82)	0,13 (0,06-0,58)	0,24 (0,08-1,04)	0,046
Tag 4	0,32 (0,08-1,28)	0,21 (0,06-0,34)	0,62 (0,15-1,74)	
Tag 7	0,24 (0,11-0,69)	0,22 (0,11-0,85)	0,24 (0,1-0,64)	
Entlassungstag	0,18 (0,08-0,98)	0,12 (0,08-0,97)	0,21 (0,08-1,26)	0,432
Laktat in mg/dl				
Aufnahmetag	15 (10-23)	15 (9-24)	15 (10-22)	0,980
Tag 4	11 (8-16)	11 (8-15)	11 (8-16)	
Tag 7	10 (8-13)	9 (7-13)	10 (8-13)	
Tag 28	10 (8-15)	8 (6-15)	10 (9-16)	
Entlassungstag	10 (7-14)	10 (7-15)	10 (7-14)	0,679

Angaben in Median (25.-75. Perzentile); SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; ^aMann-Whitney-U-Test; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

4.7 Krankheitschweregrad anhand des initialen SOFA-Scores

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das Kollektiv anhand des am Aufnahmetag erhobenen SOFA-Scores ($SOFA_i$) in folgende drei Krankheitsschweregrade eingeteilt: Patienten mit $SOFA_i \leq 3$ (niedriges Mortalitätsrisiko), Patienten mit $SOFA_i > 3$ und ≤ 9 (mittleres Mortalitätsrisiko), und Patienten mit einem $SOFA_i > 9$ (hohes Mortalitätsrisiko). In der Abbildung 4.4 sind die mediane Beatmungsdauer und ITS-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit des entsprechenden SOFA-Schweregrades dargestellt. Die genauen Werte finden sich in der Tabelle 4.6. Wie bereits im Abschnitt 4.2 dargestellt, unterschied sich die mediane Beatmungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen unabhängig vom initialen SOFA-Score um 44 Stunden (22h in der PIA-Gruppe versus 66h bei Patienten mit PAA; $p=0,003$). Die ITS-Aufenthaltsdauer wies keine signifikanten Unterschiede auf. Betrachtet man die genannten Parameter in den einzelnen Krankheitsschweregraden, so stellt man fest, dass mit zunehmendem SOFA-Score erwartungsgemäß auch die mediane ITS-Aufenthaltsdauer und Beatmungsdauer zunehmen. In der Patientengruppe mit $SOFA_i \leq 3$ betrug die mediane Aufenthaltsdauer in allen Behandlungsgruppen 3 Tage. Die Beatmungsdauer lag im Median bei 9 Stunden in der PIA- und bei 10 Stunden in der PAA-Gruppe. Patienten mit $SOFA_i > 3$ und ≤ 9 waren im Median 6 Tage (PIA) bzw. 7 Tage (PAA) auf Intensivstation mit einer medianen Beatmungsdauer von 82 Stunden bei Patienten mit PIA und 95 Stunden bei Patienten mit PAA. In der Gruppe Patienten mit $SOFA_i > 9$ lag die mediane Beatmungsdauer bei 209 Stunden (PIA) versus 239 Stunden (PAA). Die ITS-Aufenthaltsdauer betrug 12 Tage bei Patienten mit PIA und 13 Tage bei mit PAA behandelten Patienten. In keiner der SOFA-Gruppen konnten signifikante Unterschiede im Hinblick auf ITS-Aufenthaltsdauer oder Beatmungsdauer festgestellt werden.

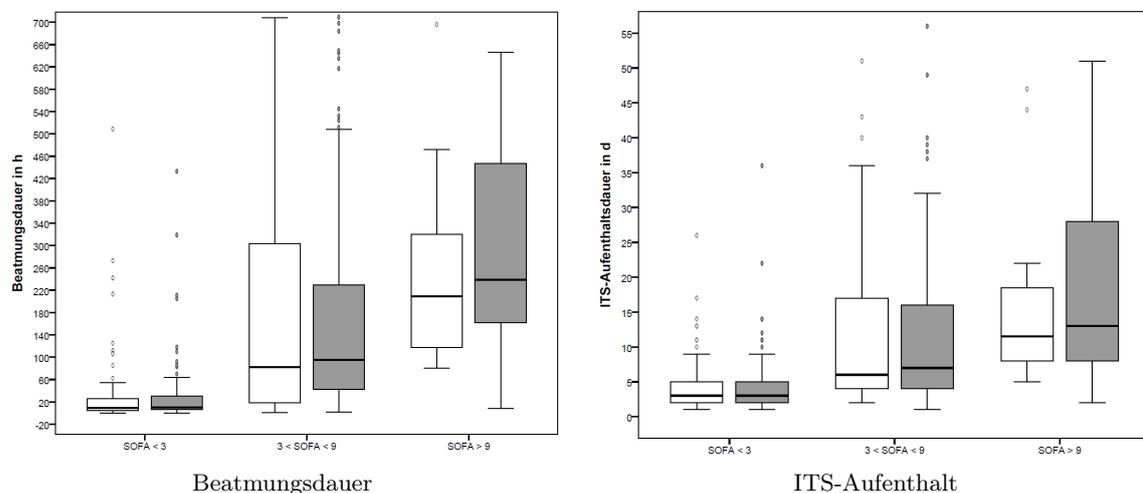


Abbildung 4.4: Beatmungsdauer und ITS-Aufenthalt in Abhängigkeit des SOFA-Schweregrades

Tabelle 4.6: ITS-Aufenthalt und Beatmungsdauer in Abhängigkeit vom SOFA-Score

	Gesamtkollektiv n=437 (100)	PIA n=166 (38)	PAA n=271 (62)	p-Wert^a
Alle Fälle				
Kohorte ¹	437 (100)	166 (38)	271 (62)	
ITS-Aufenthalt in d ²	5 (3-11)	5 (2-9)	5 (3-13)	0,061
Beatmungsdauer in h ²	51 (9-191)	22 (8-126)	66 (11-209)	0,003
SOFA_i ≤ 3				
Kohorte ¹	170 (100)	79 (46,5)	91 (53,5)	
ITS-Aufenthalt in d ²	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,600
Beatmungsdauer in h ²	9,5 (5-30)	9 (4-30)	10 (6-31)	0,620
3 < SOFA_i ≤ 9				
Kohorte ¹	187 (100)	58 (31)	129 (69)	
ITS-Aufenthalt in d ²	7 (4-17)	6 (4-18)	7 (4-17)	0,732
Beatmungsdauer in h ²	94 (33-231)	82 (18-309)	95 (42-230)	0,362
SOFA_i > 9				
Kohorte ¹	62 (100)	20 (32)	42 (68)	
ITS-Aufenthalt in d ²	12 (8-22)	12 (8-19)	13 (8-28)	0,582
Beatmungsdauer in h ²	232 (143-410)	209 (109-324)	239 (158-463)	0,429

¹Angaben in absoluten Zahlen (Prozent); ²Angaben in Median (25.-75. Perzentile); SOFA_i: SOFA am Aufnahmetag; ^aMann-Whitney-U-Test; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

4.8 Überlebenszeitanalyse

Wie in Abschnitt 4.3 beschrieben, lag die ITS-Mortalität in der antipseudomonal therapierten Gruppe bei 14,8% versus 9% in der Gruppe der mit PIA behandelten Patienten. Die 30 Tage-Mortalitäten sind in Tabelle 4.7 dargestellt. Betrachtet wird die Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Krankheits-schweregrad ermittelt über den SOFA-Score. Die Einteilung wird in den Abschnitten 3.5 und 4.7 beschrieben. Auf Intensivstation betrug die 30-Tage-Mortalität insgesamt 26,4%. Das Follow-up wurde mit der Verlegung von der Intensivstation eingestellt. Die 30-Tage-Mortalität der Patienten mit PAA war mit 29,3% um 9% höher als bei denen mit PIA. Bei Patienten mit PAA die einen initialen SOFA-Score von 9 oder weniger aufwiesen, lag sie über der der PIA-Gruppe. In schweren Fällen mit $SOFA_i > 9$ ließ sich eine um 2% höhere 30-Tage-Mortalität der Patienten mit PIA feststellen. Die Überlebenszeiten zwischen die Behandlungsgruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die entsprechenden Überlebenskurven sind in Abbildungen 4.5 und 4.6 dargestellt.

Tabelle 4.7: Überlebenszeitanalyse

	Gesamtkollektiv n=437 (100 %)	PIA n=166 (38%)	PAA n=271 (62%)	p-Wert ^a
Alle Fälle				
Kohorte ¹	437 (100)	166 (38)	271 (62)	
30-Tage-Mortalität ²	26,4 (±8, 2)	20,4 (±11, 6)	29,3 (±10, 8)	0,113
SOFA_i ≤ 3				
Kohorte ¹	170 (100)	79 (46,5)	91 (53,5)	
30-Tage-Mortalität ²	16,1 (±22, 3)	0,1 (±3, 9)	24,9 (±33, 5)	0,239
3 < SOFA_i ≤ 9				
Kohorte ¹	187 (100)	58 (31)	129 (69)	
30-Tage-Mortalität ²	29,1 (±11, 6)	22,2 (±15, 1)	34,5 (±18, 2)	0,420
SOFA_i > 9				
Kohorte ¹	62 (100)	20 (32)	42 (68)	
30-Tage-Mortalität ²	26,5 (±12, 7)	28,7 (±24, 3)	26,1 (±14, 9)	0,833

¹Angaben in absoluten Zahlen (Prozent); ²Angaben in Prozent (95%-Konfidenzintervall); SOFA_i: SOFA am Aufnahmetag; ^aLog-Rank-Test; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

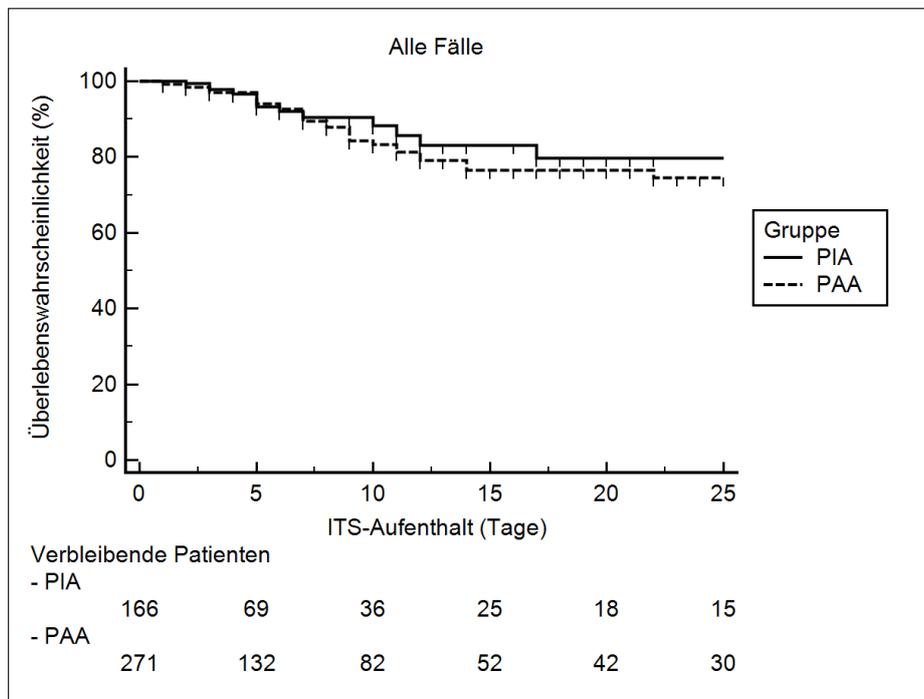
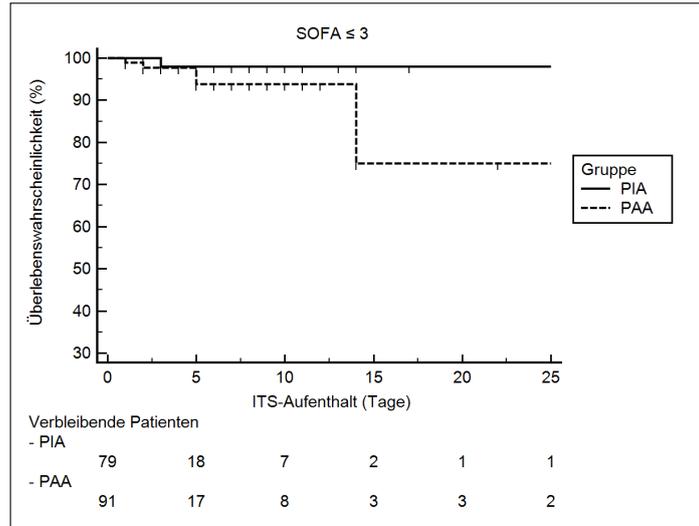
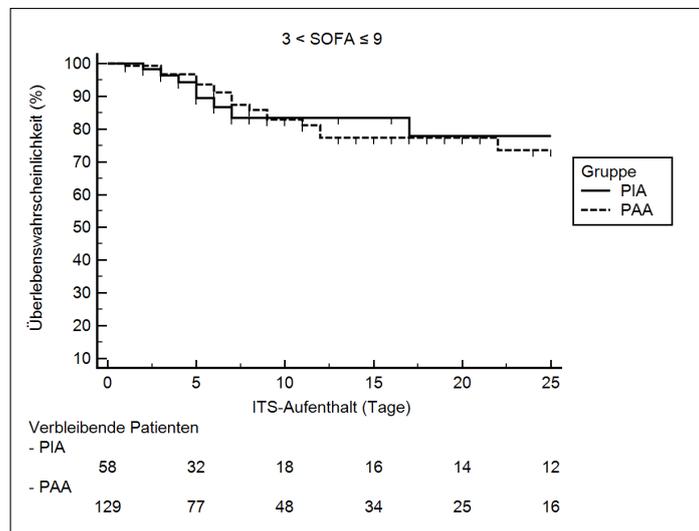


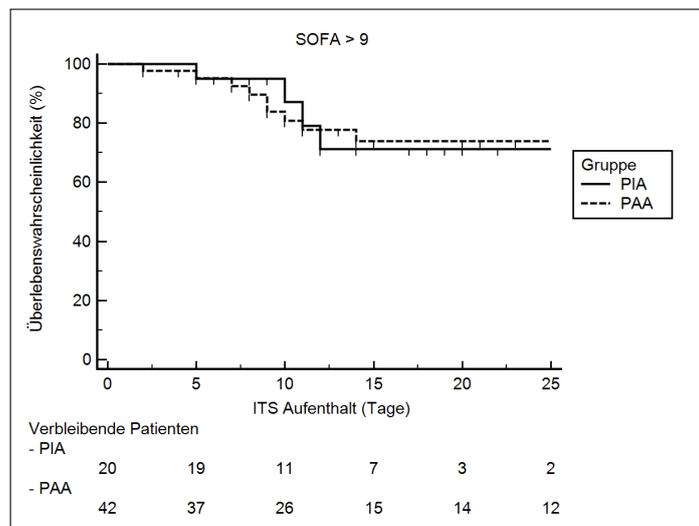
Abbildung 4.5: Überlebenskurven des Gesamtkollektivs



a) Überlebenswahrscheinlichkeit für SOFA ≤ 3



b) Überlebenswahrscheinlichkeit für $3 < \text{SOFA} \leq 9$



c) Überlebenswahrscheinlichkeit für SOFA > 9

Abbildung 4.6: Überlebenskurven in Abhängigkeit des SOFA-Schweregrades

4.9 Cox-Regression

Mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse (Tab. 4.8) wurde der Einfluss folgender Parameter auf die ITS-Überlebenszeit untersucht: Anwendung Pseudomonas-aktiver Antibiotika, SOFA-Schweregrad, Geschlecht und Alter. Patienten mit PAA hatten im betrachteten Zeitraum ein 1,7-fach höheres Risiko zu sterben im Vergleich zu Patienten mit PIA (95%-KI: 0,919-3,256), adjustiert für die genannten Parameter. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p=0,152$).

Tabelle 4.8: Cox-Regression für das Gesamtüberleben von 419 Patienten^x

	Fallzahl (n)	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
Empirische Antibiotika				
PIA*	157			
PAA	262	1,730	0,919-3,256	0,089
SOFA_i				
$SOFA_i \leq 3^*$	170			
$3 < SOFA_i \leq 9$	187	1,774	0,727-4,331	0,208
$SOFA_i > 9$	62	1,770	0,667-4,695	0,251
Geschlecht				
weiblich*	196			
männlich	223	0,807	0,466-1,395	0,442
Alter	419	1,031	1,001-1,063	0,043

^xbei 18 Patienten war kein initialer SOFA-Score dokumentiert, weshalb diese bei der Cox-Regression nicht berücksichtigt wurden; n: Fallzahl; 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio; SOFA_i: SOFA am Aufnahmetag; *Referenzgruppe bei kategorialen Variablen; ln: natürlicher Logarithmus; PIA: Patienten mit Pseudomonas-inaktiven Antibiotika; PAA: Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In diese Analyse wurden 437 Patienten mit exazerbierter COPD auf den internistischen Intensivstationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum eingeschlossen. Untersucht wurden die antibiotische Behandlung der Patienten im Hinblick auf eine Pseudomonaswirksamkeit und die resultierende Mortalität und Morbidität während der intensivstationären Behandlung. 62% der eingeschlossenen Patienten erhielten eine antibiotische Therapie mit Wirkungsspektrum gegen *P. aeruginosa*. Für die statistische Analyse wurden die Patienten in zwei Gruppen entsprechend der antibiotischen Therapie mit oder ohne Pseudomonaswirkung eingeteilt. Wir konnten in unserer Untersuchung für die Patienten mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika keinen Überlebensvorteil zeigen. Dies gilt auch nach Adjustierung für die Erkrankungsschwere, ermittelt über den SOFA-Score.

5.2 Diskussion der Basischarakteristika

In dem Patientenkollektiv waren Alter und Geschlecht in beiden Behandlungsgruppen gleich verteilt. Auch bei den erfassten Vorerkrankungen Diabetes Mellitus, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Arterielle Hypertonie gab es keine signifikanten Unterschiede. Es zeigten sich aber Differenzen in Bezug auf die Erkrankungsschwere bei Aufnahme auf die Intensivstation. Der mediane SOFA-Score der mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika behandelten Patienten (PAA) lag am ersten Tag mit fünf Punkten zwei Punkte über dem der Patienten mit Antibiotikatherapie ohne Wirkung auf *P. aeruginosa* (PIA) ($p=0,002$). Betrachtet man die Einteilung in Krankheitsstadien in Abhängigkeit von dem initialen SOFA-Score (Abschnitt 3.5), so wiesen Patienten mit PAA initial auch einen höheren SOFA-Schweregrad als Patienten mit PIA auf. Der SOFA-Score ist nicht spezifisch für eine respiratorische Symptomatik. Der mittlere arterielle Blutdruck und die Gabe von Katecholaminen sind wichtige Parameter in der Ermittlung des Scores [72]. Insofern kann dieser in einem intensivmedizinischen Setting insbesondere durch ein Schockgeschehen beeinflusst werden. Schock ist ein lebensbedrohlicher Zustand, in dem es durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Bedarf zu einer Gewebehypoxie kommt [78]. Laktat und PCT-Wert stellen wichtige Marker in der Diagnostik des septischen Schocks dar [79] und wurden zum Ausschluss eines solchen Geschehens bei allen Patienten erhoben. In dieser Analyse lagen die medianen Laktat und PCT-Werte bei Aufnahme und Entlassung im Normbereich. Insofern kann man davon ausgehen, dass der initiale SOFA-Score hauptsächlich durch die respiratorische Komponente beeinflusst war. Die in beiden Behandlungsgruppen festgestellten, geringfügig erhöhten medianen CRP-Werte und Leukozytenzahlen sprechen für eine Entzündungsreaktion im Rahmen der COPD-Exazerbation.

Die Einteilung nach GOLD spielt eine wichtige Rolle in der Klassifikation der COPD in Schweregrade. Sie ist weitaus spezifischer für respiratorische Erkrankungen als der SOFA-Score. Allerdings ermöglicht sie nur eingeschränkt die Evaluation des Akutzustandes exazerbierter COPD-Patienten, da ein Parameter die Anzahl der Exazerbationen verteilt über ein ganzes Jahr berücksichtigt (Abschnitt 1.6.1). Ein objektiver Vergleich der Behandlungsgruppen anhand des COPD-Grades war in dieser Analyse nur begrenzt möglich, da er bei 56,1% der Patienten nicht dokumentiert war. Das betraf vor allem Patienten mit PIA (67,5% vs. 49,1% in der PAA-Gruppe; $p < 0,001$). Ambulante Daten waren häufig nicht zugänglich, da nur die Arztbriefe der Charité und die Informationen des COPRA-Patienten Management Systems zur Auswertung vorlagen. Die intensivpflichtige Einweisung erfolgte in den meisten Fällen nicht durch die behandelten Intensivmediziner, sondern über die Notaufnahme und Notärzte. Wir konnten nicht eruieren, ob die Einteilung der Schweregrade im ambulanten Sektor gar nicht durchgeführt wurde, oder ob die Daten bei der Krankenseinweisung nicht übermittelt wurden. Generell ist die Ermittlung des COPD-Grades in einem akuten intensiv- und notfallmedizinischen Setting von eher geringer Relevanz. Von den 192 Patienten (43,9%) bei denen eine Klassifikation nach GOLD vorlag, war eine COPD Grad IV signifikant häufiger bei Patienten mit PAA dokumentiert als bei Patienten mit PIA ($p = 0,001$). Die genannten Punkte sprechen für eine schwerere Exazerbation bei Patienten mit PAA. Daher erklärt sich auch, warum antipseudomonal behandelte Patienten bei gleicher medianer ITS-Aufenthaltsdauer (fünf Tage) im Median 44 Stunden länger beatmet wurden als Patienten mit PIA (66h vs. 22h; $p = 0,003$). Trotz des höheren Krankheitsschweregrades und der längeren Beatmungsdauer ließ sich in den Blutgasanalysen keine schwerere respiratorische Insuffizienz der PAA-Gruppe bei Aufnahme nachweisen. Beide Behandlungsgruppen waren initial azidotisch. Patienten mit PIA hatten einen medianen pH von 7,3 versus 7,29 bei Patienten mit PAA ($p = 0,0620$). Gleichzeitig lagen erhöhte Kohlendioxidpartialdrücke mit initialen CO_2 -Werten von 59mmHg bei Patienten mit PIA und 62mmHg in der PAA-Gruppe ($p = 0,360$) vor. Erwartungsgemäß gab es bei der respiratorischen Azidose keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Von den 30 Patienten die vor Aufnahme mit Antibiotika behandelt worden waren, waren 23 in der PAA-Gruppe (8,5%). Demgegenüber stehen sieben Patienten mit PIA (4,2%; $p = 0,087$). Die mehrfache Vormedikation mit Antibiotika bei COPD-Patienten wurde in der Literatur als Risikofaktor für eine Besiedelung mit *P. aeruginosa* identifiziert [57]. Das war ein möglicher Einflussfaktor für die Entscheidung zugunsten eines antipseudomonalen Antibiotikaregimes. Aus den analysierten Daten geht nicht hervor, welches spezifische Antibiotikum in der Vormedikation des Patienten angewendet wurde. Die Entscheidung zur Gabe von Antibiotika mit einem breiteren Spektrum als das der in der Vormedikation verwendeten Substanzen erscheint im Falle einer COPD-Exazerbation sinnvoll. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten vor Aufnahme sogar bereits mit PAA behandelt wurden. Die Tatsache, dass in dieser Analyse nur 6,9% aller eingeschlossenen Patienten antibiotisch vorbehandelt waren kann nicht erklären warum 62% des Gesamtkollektivs empirisch mit PAA behandelt wurden. Vermutlich wurde die Entscheidung zur Therapie mit PAA aufgrund des schlechteren klinischen Zustandes der Patienten getroffen. Es konnte anhand der Daten nicht geklärt werden, warum die Anwendung von PAA bei gleicher Verteilung der Schweregrade seit 2009 zugenommen hat. Planquette et al. beschrieben in einer retrospektiven Studie mit 111 COPD-Patienten auf der ITS im Zeitraum von 2000 bis 2009 ebenfalls eine zunehmende Anwendung von Pseudomonas-wirksamen Antibiotika. Vor Januar 2006

wurden 21% der Patienten mit antipseudomonalen Antibiotika behandelt; in der Zeit danach waren es 57% [3]. Die vorliegende Analyse zeigte vergleichbare Ergebnisse. Im Beobachtungszeitraum von Januar 2009 bis Juni 2017, wurden 63% der Patienten antipseudomonal behandelt. Neue Leitlinien sind ein Einflussfaktor für die Therapieentscheidung der behandelnden Ärzte. Nach aktuellen Empfehlungen sollte der Einsatz antipseudomoner Antibiotika bei Vorliegen von Risikofaktoren wie Bronchiektasen und bei schweren COPD-Verläufen erwogen werden [47, 80]. Darüber hinaus können auch lokale Krankenhausleitlinien oder ein Personalwechsel seitens der Ärzte in leitenden Positionen für diesen Trend verantwortlich sein. Das würde in unserer Arbeit insofern ins Gewicht fallen, als dass es sich um eine monozentrische Analyse in zwei Intensivstationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin handelte.

Beide Therapieregime zeigten eine messbare Verbesserung des klinischen Zustandes im Verlauf des ITS-Aufenthalts. Der mediane SOFA-Score am Entlassungstag betrug in allen Behandlungsgruppen 2. Auch CRP-Wert und Leukozytenzahl fielen bis in den oberen Referenzbereich am Entlassungstag. Die mediane Laktatwerte, die bei Aufnahme in allen Gruppen im oberen Normbereich lagen, fielen auf 10mg/dl. Der mediane pH-Wert lag bei Entlassung in allen Behandlungsgruppen im Normbereich (7,35-7,45). Persistierende leichte Hyperkapnien mit medianen pCO₂-Werten von 53mmHg in der PIA und 55 mmHg in der PAA-Gruppe bei normwertigen pH-Werten sprechen für eine kompensierte respiratorische Azidose.

5.3 Diskussion der Erregerdiagnostik

Ein Erregernachweis in Blutkultur, Tracheobronchialsekret und bronchoalveolärer Lavage ließ sich in 28,4% der Fälle finden. In vergleichbaren Studien wird ein Erregernachweis von 40-60% beschrieben [24, 26, 25, 27]. Die geringe Prävalenz positiver Nachweise lässt sich u.a. dadurch erklären, dass in dieser Analyse nur Erregernachweise der ersten 72 Stunden des ITS-Aufenthalts eingeschlossen wurden. Das ambulante Erregerspektrum stand im Vordergrund. Andere Studien berücksichtigten auch mögliche nosokomiale Infektionen über den gesamten Intensivaufenthalt hinweg.

Kritisch ist anzumerken, dass in den Daten nicht vermerkt wurde, ob bei einem negativen Erregernachweis tatsächlich kein Erreger nachgewiesen werden konnte oder ob erst gar keine entsprechende Anforderung an das Labor gestellt wurde. Darüber hinaus können die Qualität der Proben, fehlerhafte Lagerung bzw. Transport und Fehler seitens des Labors einen Einfluss auf die Erregerprävalenz gehabt haben. Zudem fokussiert diese Analyse auf ambulant erworbene Infektionen. Nosokomiale Infektionen können im weiteren Verlauf des ITS-Aufenthalts einen Einfluss auf das Outcome der Patienten gehabt haben

P. aeruginosa wurde bei 3,7% aller eingeschlossenen Patienten nachgewiesen. Vergleichbare Studien fanden *P. aeruginosa* in 3% bis 11,5% der Fälle [26, 30, 3, 81]. Insofern liegt die in dieser Arbeit ermittelte Häufigkeit unterhalb des Durchschnitts in der Literatur. Auffällig war, dass bei Patienten mit PAA signifikant mehr Erregernachweise vorlagen (75% versus 32%; p=0,048), und *P. aeruginosa* häufiger vertreten war (20% versus 3,1% der Erregernachweise in der PIA-Gruppe; p=0,025). Wie bereits erwähnt, ist eine antibiotische Vormedikation bei COPD-Patienten als Risikofaktor für die Kolonisation mit *P. aeruginosa* in Betracht zu ziehen [57]. Da 8,5% der Patien-

ten mit PAA antibiotisch vorbehandelt waren (versus 4,2% in der PIA-Gruppe; $p=0,087$), hatte das möglicherweise einen Einfluss auf die signifikant höhere Prävalenz von *P. aeruginosa* in dieser Gruppe. Darüber hinaus hat sich eine *P. aeruginosa*-Infektion womöglich negativ auf den klinischen Zustand dieser Patientengruppe ausgewirkt. Generell kann eine Infektion mit *P. aeruginosa* eine COPD-Exazerbation auch auslösen oder aggravieren [25, 50, 51].

Die Vergleichbarkeit der Prävalenz von *P. aeruginosa* zwischen den Behandlungsgruppen ist in dieser Analyse durch folgenden Aspekt eingeschränkt: Bei 27 der 437 Patienten (6,2%) kam es innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme zu einer Eskalation der Antibiotikatherapie, zumeist aufgrund eines Erregernachweises. Auffällig ist, dass diese bei 8,9% der PAA Gruppe aber nur bei 1,8% der PIA-Gruppe erfolgte. Im Falle einer Eskalation auf pseudomonaswirksame Antibiotika wurden diese Patienten der PAA-Gruppe zugeordnet, auch wenn sie unter Umständen zunächst mit PIA anbehandelt wurden. Das erschwert die Vergleichbarkeit.

Die Auswahl des empirischen Antibiotikaregimes erfolgte in der Regel ohne Erregernachweis und nur aufgrund von Evidenz und Erfahrung. Bei einer Therapie mit einem Antibiotikum mit schmalen Wirkungsspektrum nimmt man in Kauf, dass bestimmte Erreger wie z.B. *P. aeruginosa* unter Umständen nicht erfasst werden. Eine inadäquate Therapie kann zu nosokomialen Infektionen, erhöhter Morbidität und Mortalität führen. Dieses Risiko ist gegen eine empirische Therapie mit Breitspektrumantibiotika abzuwägen, die das Risiko der Resistenzbildung erhöhen und unter Umständen auch mehr Nebenwirkungen aufweisen. Dadurch werden Infektionen bestimmter Erregerstämme langfristig immer schwieriger therapierbar. Die aktuelle Situation in Europa in Bezug auf resistente *P. aeruginosa*-Stämme wurde in Abschnitt 1.9.2 dargelegt.

In der vorliegenden Analyse musste bei 22,4% der Patienten mit Erregernachweis das initiale Antibiotikaregime aufgrund von Resistenzen umgestellt werden. Die empirische Therapie erwies sich als inadäquat. Bezogen auf das Gesamtkollektiv als auch auf die beiden Behandlungsgruppen sind das zwischen fünf und sieben Prozent der Fälle. Sechs der initial inadäquat behandelten Patienten verstarben, ein Patient mit PIA und fünf Patienten mit PAA ($p=0,098$). Um welche konkreten Erreger es sich handelte, wurde nicht analysiert. Fünf bis sieben Prozent der Patienten mit einem niedrigen Krankheitsschweregrad wurden empirisch nicht adäquat therapiert. Dieses Risiko ist insgesamt als gering einzuschätzen. Bei kritischen Patienten, insbesondere bei Vorliegen von Risikokonstellationen wie Sepsis, Pneumonie, Schock oder Immunsuppression ist jedoch eine antibiotische Therapie mit breitem Wirkungsspektrum und Pseudomonasaktivität indiziert.

5.4 Diskussion der Mortalitätsraten

Die ITS-Mortalität des Gesamtkollektivs betrug bei medianer Aufenthaltsdauer von fünf Tagen 12,6%. In Bezug auf die beiden Behandlungsgruppen lagen eine ITS-Mortalität von 9% bei Patienten mit PIA, und 14,8% bei Patienten mit PAA vor. Trotz dieser Differenz war der Unterschied statistisch nicht signifikant. In der Überlebenszeitanalyse ließ sich ebenfalls keine signifikante Differenz der 30-Tage-Mortalität auf Intensivstation zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellen (30-Tage-Mortalität bei Patienten mit PIA 20,4% versus 29,3% in der PAA-Gruppe; $p=0,113$). Die geringfügig höhere Mortalität der Patienten mit PAA ist womöglich auf den oben diskutierten hö-

heren Krankheitsschweregrad zurückzuführen. Das konnten wir in der Regressionsanalyse allerdings nicht belegen. Es ist anzumerken, dass Pathologien wie z.B. Tumorerkrankungen, die in dieser Analyse nicht dokumentiert wurden, einen Einfluss auf die Mortalitätsraten gehabt haben könnten.

Angaben zur Krankenhausmortalität waren in dieser Arbeit nicht möglich, da der Beobachtungszeitraum sich lediglich auf den ITS-Aufenthalt beschränkte. Vergleichbare Studien beschreiben Krankenhausmortalitäten von 24,5% bis 28% [82, 83, 84]. In einer Studie von Raurich et al. mit 101 COPD-Patienten auf ITS wurde eine ITS-Mortalität von 16,8% festgestellt [83]. Sie liegt damit nur 4,2% über der in der vorliegenden Analyse errechneten Mortalitätsrate. Rello et al. konnten, bei einer insgesamt höheren ITS-Mortalität von 30,1% kein besseres Überleben der Pseudomonas-aktiv behandelten Patienten nachweisen (ITS-Mortalität mit PAA: 32,5% versus 28,1% bei Patienten mit PIA) [81]. In einer retrospektiven Studie mit 111 Patienten von Planquette et al. auf Intensivstation wiesen Patienten mit PAA keine bessere Prognose auf als die Vergleichsgruppe [3]. Bei nicht-intensivtherapeutisch behandelten COPD-Patienten konnten Almagro et al. ebenfalls keine Überlegenheit antipseudomonaler Antibiotika zeigen. Es wurden allerdings nur 29 der 181 eingeschlossenen Patienten mit PAA behandelt [52].

Betrachtet man unsere Daten in Abhängigkeit des SOFA-Schweregrads, so fällt auf, dass die Patienten mit PAA und einem initialen $\text{SOFA}_i < 3$ bzw. < 9 eine leicht höhere Mortalität aufwiesen als in der Vergleichsgruppe. Demgegenüber ist bei Patienten mit $\text{SOFA}_i > 9$ die Mortalität der PIA-Gruppe geringfügig größer (28,7% versus 26,17% bei Patienten mit PAA; $p=0,833$). Auch wenn die Unterschiede statistisch nicht signifikant sind, erlaubt es die Vermutung, dass die Patienten mit einem $\text{SOFA}_i > 9$ und längerer Beatmungsdauer von einer PAA profitiert haben. In diesen Fällen sollte deshalb die Anwendung von Breitspektrumantibiotika mit Pseudomonasaktivität erwogen werden.

Die Cox-Regressionsanalyse konnte bestätigen, dass die Wahl des Therapieregimes in Bezug auf die Pseudomonaswirksamkeit keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Erwartungsgemäß konnte man erkennen, dass das Vorliegen eines höheren SOFA-Schweregrads bei Aufnahme mit einer höheren Mortalität einherging. Patienten mit höherem SOFA-Score wiesen auch längere Beatmungsdauern auf, die für die höhere Sterblichkeit mit verantwortlich gewesen sein könnten. Ursächlich dafür war vermutlich auch die maschinelle Beatmung, die mit einer höheren Rate an nosokomialen Infektionen assoziiert ist. Insbesondere Ventilator-assoziierte Pneumonien (VAP) sind eine der häufigsten Infektionen auf ITS und betreffen ca. 10-20% der beatmeten Intensivpatienten [85]. VAP sind verantwortlich für eine höhere Mortalitätsrate und eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer. Insofern kann man den SOFA-Score und die maschinelle Beatmungsdauer als Prädiktoren für eine höhere Sterblichkeit auf ITS ansehen. Planquette et al. identifizierten die mechanische Beatmung zudem als Prädiktor für die Verordnung antipseudomonaler Antibiotika [3]. Ob die mechanische Beatmung bei Aufnahme einen Einfluss auf die initiale Therapieentscheidung gehabt hat, wurde nicht untersucht.

Diese Arbeit war durch den retrospektiven Charakter der Analyse limitiert und daher hypothesengenerierend. Weitere multizentrische, prospektive Studien sind zur weiteren Untersuchung der empirischen Antibiotikatherapie exazerbierten COPD-Patienten auf Intensivstation erforderlich.

5.5 Ausblick

Die Entscheidung für ein antibiotisches Therapieregime wird von vielen Faktoren beeinflusst und bedarf einer individuellen Beurteilung. Dabei sollte neben dem SOFA-Score und dem COPD-Grad auch die Krankheitsgeschichte einschließlich Vormedikation (vor allem Antibiotika) und etwaige Besiedelung mit resistenten Keimen berücksichtigt werden. Eine einheitliche elektronische Gesundheitsakte würde eine schnelle Verfügbarkeit dieser krankheitsrelevanten Informationen gewährleisten und die Risikostratifizierung, insbesondere in Notfallsituationen wie einer akuten COPD-Exazerbation, deutlich erleichtern. Behandelte Ärzte können anhand der Dokumentation vorausgegangener Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte sowie antibiotischer Vorbehandlungen eine optimierte Entscheidung für die adäquate empirische Therapie treffen. Führende Organisationen des Gesundheitssektors in Deutschland gründeten 2005 die Gesellschaft für Telematikanwendungen der Gesundheitskarte mbH (gematik), um die technischen Voraussetzung für eine digitale Vernetzung im Gesundheitswesen zu schaffen [86]. Entgegen Bedenken hinsichtlich des Datenschutzes und der Zugriffsrechte seitens der Bevölkerung in Deutschland haben einige Krankenkassen, darunter auch die Techniker Krankenkasse bereits erste Systeme der elektronischen Gesundheitsakte vorgestellt [87]. Es ist damit zu rechnen, dass sich diese in den kommenden Jahren etablieren wird.

Trotz der stagnierenden Entwicklung neuer Antibiotika in den letzten Jahrzehnten, existieren neue, noch nicht etablierte Substanzen mit Pseudomonaswirksamkeit. Ceftolozane ist ein Cephalosporin der fünften Generation, das in Kombination mit Tazobactam eine potente Pseudomonasaktivität besitzt. Momentan ist es nur für die Behandlung von komplizierten Harnwegsinfekten und intraabdominellen Infektionen zugelassen. Die Ergebnisse der Phase-III-Studie für die Zulassung zur Anwendung bei nosokomialen Pneumonien stehen noch aus [88]. Ceftobiprol, ebenfalls ein Cephalosporin, ist ein in Europa zugelassenes Antibiotikum zur Behandlung von ambulant erworbenen und nosokomialen Pneumonien. Es handelt sich um ein Antibiotikum mit breitem Wirkspektrum, das sowohl gramnegative als auch grampositive Erreger (einschließlich MRSA) abdeckt. Die Pseudomonasaktivität entspricht in etwa der von Ceftazidim [89]. Da bisher keine Überlegenheit von Ceftobiprol gegenüber Ceftazidim gezeigt werden konnte, wird es in den aktuellen Leitlinien der ambulant erworbenen Pneumonie nicht empfohlen [56]. Aus der Gruppe der Carbapeneme besitzt Doripenem eine gute Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* [90]. Die Zulassung erfolgte zur Behandlung von komplizierten intraabdominellen Infektionen, komplizierten Harnwegsinfektionen und nosokomialer Pneumonie. Allerdings wurde Doripenem 2014 aus lizenzrechtlichen Gründen wieder vom Markt genommen [91]. Momentan gibt es noch keine nachhaltigen Erfolge in der Entwicklung neuer antipseudomonaler Substanzen. Umso wichtiger sind eine korrekte Indikationsstellung, Dosierung, Dauer und Applikation etablierter Antibiotika. Dieses Konzept des Qualitätsmanagements antimikrobieller Therapieregime nennt man Antibiotic Stewardship [92]. Geschultes Personal soll in beratender Funktion den Ärzten dabei helfen, antibiotische Therapien optimal anzuwenden. Darüber hinaus bedarf es einer kontinuierlichen Aktualisierung der Anwendungsempfehlungen. Momentan

arbeitet die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) in Kooperation mit weiteren Fachgesellschaften an einer Leitlinie zur Sicherung einer rationalen Antibiotika-Anwendung im stationären Behandlungsregime, die voraussichtlich im Jahre 2019 veröffentlicht wird [93]. Anhand der aktuellen Studienlage ist davon auszugehen, dass Antibiotic Stewardship die durchschnittliche Dauer der Antibiotikagabe senkt, ohne Auswirkung auf Mortalität oder Krankenhausaufenthalt [94]. Das Konzept sollte in interdisziplinären Teams im Rahmen von mikrobiologischen bzw. infektiologischen Visiten umgesetzt werden um einer Resistenzbildung und damit einer vermehrten Anwendung von Breitspektrumantibiotika vorzubeugen. Darüber hinaus ist eine gute Dokumentation nosokomialer Infektionen und Resistenzlagen für ein gutes Qualitätsmanagement auf überregionaler Ebene unabdinglich. In Deutschland existiert eine solche Datenbank: das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS). Im KISS werden entsprechende Daten von mehr als 800 Krankenhäusern und 586 Intensivstationen in Deutschland erfasst [95]. Zur effektiven Reduktion von resistenten Erregern sollten sowohl Antibiotic Stewardship als auch das KISS in allen Krankenhäusern in Deutschland und Europa etabliert werden. Außerdem ist die Einhaltung empfohlener Hygienestandards eine wichtige Präventionsmaßnahme.

6 Zusammenfassung

Es gibt nicht ausreichend wissenschaftliche Belege in Bezug auf die spezifische, kalkulierte antibiotische Therapie bei exazerbierten COPD-Patienten auf Intensivstation. Häufig kommen Antibiotika mit breitem Wirkspektrum u.a. gegen *P. aeruginosa* zum Einsatz, einen Erreger mit zahlreichen Resistenzen. Der Mangel an neuen effektiven Antibiotika in Kombination mit steigenden Resistenzen erschweren zunehmend die antibiotische Therapie von Infektionen. Das Ziel dieser Analyse war es zu untersuchen, ob die empirische Behandlung von exazerbierten COPD-Patienten auf der ITS mit Pseudomonas-aktiven Antibiotika gegenüber anderer Antibiotikaregime ein vorteilhaftes Outcome verspricht. Dazu wurden die Daten von 437 COPD-Patienten die zwischen dem 01. Januar 2009 und 31. Juni 2017 aus dem ambulanten Sektor auf die internistischen Intensivstationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinikum aufgenommen wurden analysiert. Betrachtet wurden die Zeit des Intensivaufenthalts, Mortalität, Blutgasanalysen und Laborparameter. Es wurde eine Überlebenszeitanalyse und multivariate Regressionsanalyse zum Vergleich beider Behandlungsgruppen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keine Überlegenheit antipseudomonaler Antibiotika in der kalkulierten Behandlung exazerbierter COPD-Patienten in einem intensivmedizinischen Setting. Allerdings hatte die mit Pseudomonas-wirksamer Therapie behandelte Gruppe einen im Median um zwei Punkte höheren initialen SOFA-Score als in der Vergleichsgruppe. Dennoch konnte auch nach Adjustierung auf den SOFA-Score, Geschlecht, Antibiotikaregime und Alter in der Cox-Regressionsanalyse kein signifikanter Überlebensvorteil errechnet werden. Lediglich bei einem initialen SOFA-Score > 9 wurde eine geringfügig höhere Mortalität bei Patienten festgestellt, die empirisch nicht mit antispeudomonalen Antibiotika therapiert wurden. Auch hier ergab sich jedoch keine statistische Signifikanz. Die Ergebnisse sprechen für eine restriktive Indikationsstellung für Antibiotika mit Pseudomonasaktivität bei empirischen Therapieansätzen für intensivpflichtige COPD-Patienten aus dem ambulanten Bereich. Die Therapieentscheidung sollte anhand von individuellen Risikofaktoren und der Krankengeschichte des Patienten getroffen werden. Bei Patienten mit schweren Exazerbationen und einem SOFA-Score >9 bei Aufnahme ist anhand der Daten dieser Analyse die Anwendung von Breitspektrumantibiotika mit Pseudomonasaktivität zu erwägen. Um diese Hypothese zu stärken, sind die Ergebnisse weiterer prospektiver und randomisierter Studien abzuwarten.

Literaturverzeichnis

- [1] World Health Organization. Burden of COPD, 2017.
<http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>, [05/09/2017].
- [2] D. J. Vollenweider, H. Jarrett, C. A. Steurer-Stey, J. Garcia-Aymerich, and M. A. Puhan. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 12:CD010257, 2012.
- [3] B. Planquette, J. Peron, E. Dubuisson, A. Roujansky, V. Laurent, A. Le Monnier, S. Legriel, A. Ferre, F. Bruneel, P. G. Chiles, and J. P. Bedos. Antibiotics against pseudomonas aeruginosa for copd exacerbation in icu: a 10-year retrospective study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10:379–88, 2015.
- [4] Infectious Diseases Society of America. Bad bugs, no drugs, 2017.
<http://www.idsociety.org/BBND/>, [18/12/2017].
- [5] P. A. Lambert. Mechanisms of antibiotic resistance in pseudomonas aeruginosa. *J R Soc Med*, 95 Suppl 41:22–6, 2002.
- [6] World Health Organization. The top 10 causes of death, 2017.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, [04/09/2017].
- [7] Statistisches Bundesamt. Sterbefälle für die häufigsten Todesursachen ab 1998 bis 2015, 2017.
http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_startneu/paid=3paid=87652291nummer=516psprache=Dp_indsp=4065paid=98636789, [04/09/2017].
- [8] Gerd Herold. *Innere Medizin*, pp. 349-388. Köln, 2017.
- [9] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2017.
<http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>, [02/08/2017].
- [10] *Harrisons Innere Medizin*, pp. 2079-88. ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft, 2016. 19. Auflage.
- [11] S. H. Landis, H. Muellerova, D. M. Mannino, A. M. Menezes, M. K. Han, T. van der Molen, M. Ichinose, Z. Aisanov, Y. M. Oh, and K. J. Davis. Continuing to confront copd international patient survey: methods, copd prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9:597–611, 2014.

- [12] C. Gingter, S. Wilm, and H. H. Abholz. Is copd a rare disease? prevalence and identification rates in smokers aged 40 years and over within general practice in germany. *Fam Pract*, 26(1):3–9, 2009.
- [13] H. Geldmacher, H. Biller, A. Herbst, K. Urbanski, M. Allison, A. S. Buist, J. M. Hohlfeld, and T. Welte. [the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (copd) in germany. results of the bold study]. *Dtsch Med Wochenschr*, 133(50):2609–14, 2008.
- [14] E. S. Ford, J. B. Croft, D. M. Mannino, A. G. Wheaton, X. Zhang, and W. H. Giles. Copd surveillance—united states, 1999–2011. *Chest*, 144(1):284–305, 2013.
- [15] Statistisches Bundesamt. Verteilung der bevölkerung nach ihrem rauchverhalten in prozent, 2013. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_iinit?gbe.isgbetol/xs_start_neu/paid=3paid=85749566nummer=436p_sprache=Dp_i_ndsp=4055paid=8185338, [05/09/2017].
- [16] J. Wu, B. A. Peters, C. Dominianni, Y. Zhang, Z. Pei, L. Yang, Y. Ma, M. P. Purdue, E. J. Jacobs, S. M. Gapstur, H. Li, A. V. Alekseyenko, R. B. Hayes, and J. Ahn. Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of american adults. *ISME J*, 10(10):2435–46, 2016.
- [17] William MacNee. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ : British Medical Journal*, 332(7551):1202–1204, 2006.
- [18] S. Sethi and T. F. Murphy. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 359(22):2355–65, 2008.
- [19] N. Putcha, M. B. Drummond, R. A. Wise, and N. N. Hansel. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, influence on outcomes, and management. *Semin Respir Crit Care Med*, 36(4):575–91, 2015.
- [20] J. A. Wedzicha and G. C. Donaldson. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*, 48(12):1204–13; discussion 1213–5, 2003.
- [21] D. A. Mahler and C. K. Wells. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, 93(3):580–6, 1988.
- [22] GlaxoSmithKline group of companies. Copd assessment test, 2009. <http://www.catestonline.org>, [12/09/2017].
- [23] R. M. Shavelle, D. R. Paculdo, S. J. Kush, D. M. Mannino, and D. J. Strauss. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: findings from the NHANES III Follow-up Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 4:137–148, 2009.
- [24] X. J. Li, Q. Li, L. Y. Si, and Q. Y. Yuan. Bacteriological differences between copd exacerbation and community-acquired pneumonia. *Respir Care*, 56(11):1818–24, 2011.
- [25] R. Boixeda, P. Almagro, J. Diez-Manglano, F. J. Cabrera, J. Recio, I. Martin-Garrido, and J. B. Soriano. Bacterial flora in the sputum and comorbidity in patients with acute exacerbations of copd. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 10:2581–91, 2015.

- [26] R. Boixeda, S. Bacca, L. Elias, J. A. Capdevila, X. Vila, M. Mauri, and J. Almirall. Pneumonia as comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (copd). differences between acute exacerbation of copd and pneumonia in patients with copd. *Arch Bronconeumol*, 50(12):514–20, 2014.
- [27] J. Eller, A. Ede, T. Schaberg, M. S. Niederman, H. Mauch, and H. Lode. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*, 113(6):1542–8, 1998.
- [28] Y. J. Huang and H. A. Boushey. The sputum microbiome in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*, 12 Suppl 2:S176–80, 2015.
- [29] N. Soler, A. Torres, S. Ewig, J. Gonzalez, R. Celis, M. El-Ebiary, C. Hernandez, and R. Rodriguez-Roisin. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (copd) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(5 Pt 1):1498–505, 1998.
- [30] T. W. Clark, M. J. Medina, S. Batham, M. D. Curran, S. Parmar, and K. G. Nicholson. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of copd. *Eur Respir J*, 45(1):76–86, 2015.
- [31] E. A. van Eerd, R. M. van der Meer, O. C. van Schayck, and D. Kotz. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (8):CD010744, 2016.
- [32] P. J. Poole, E. Chacko, R. W. Wood-Baker, and C. J. Cates. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD002733, 2006.
- [33] S. Tomczyk, N. M. Bennett, C. Stoecker, R. Gierke, M. R. Moore, C. G. Whitney, S. Hadler, T. Pilishvili, Control Centers for Disease, and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged >65 years: recommendations of the advisory committee on immunization practices (acip). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 63(37):822–5, 2014.
- [34] Ferguson G, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease, 2017. <http://www.uptodate.com>, [17/01/2018].
- [35] J. Chong, C. Karner, and P. Poole. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (9):CD009157, 2012.
- [36] J. A. Walters, D. J. Tan, C. J. White, P. G. Gibson, R. Wood-Baker, and E. H. Walters. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (9):CD001288, 2014.
- [37] S. D. Aaron, K. L. Vandemheen, P. Hebert, R. Dales, I. G. Stiell, J. Ahuja, G. Dickinson, R. Brison, B. H. Rowe, J. Dreyer, E. Yetisir, D. Cass, and G. Wells. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 348(26):2618–2625, Jun 2003.

- [38] J. A. Wedzicha, P. M. Calverley, and K. F. Rabe. Roflumilast: a review of its use in the treatment of copd. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 11:81–90, 2016.
- [39] C. R. Osadnik, V. S. Tee, K. V. Carson-Chahhoud, J. Picot, J. A. Wedzicha, and B. J. Smith. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 7:CD004104, 2017.
- [40] Stoller J. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, 2017. <http://www.uptodate.com>, [17/01/2018].
- [41] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Nichtinvasive beatmung als therapie der akuten respiratorischen insuffizienz, 2015. https://www.awmf.org/uploads/tx_szeitlinien/020-004lNichtinvasiveBeatmungARI2015-09.pdf, [20/07/2018].
- [42] J. M. Cranston, A. J. Crockett, J. R. Moss, and J. H. Alpers. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (4):CD001744, 2005.
- [43] F. S. Ram, R. Rodriguez-Roisin, A. Granados-Navarrete, J. Garcia-Aymerich, and N. C. Barnes. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD004403, 2011.
- [44] S. Nouira, S. Marghli, M. Belghith, L. Besbes, S. Elatrous, and F. Abroug. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 358(9298):2020–5, 2001.
- [45] R. K. Albert, J. Connett, W. C. Bailey, R. Casaburi, Jr. Cooper, J. A., G. J. Criner, J. L. Curtis, M. T. Dransfield, M. K. Han, S. C. Lazarus, B. Make, N. Marchetti, F. J. Martinez, N. E. Madinger, C. McEvoy, D. E. Niewoehner, J. Porsasz, C. S. Price, J. Reilly, P. D. Scanlon, F. C. Sciurba, S. M. Scharf, G. R. Washko, P. G. Woodruff, N. R. Anthonisen, and Copd Clinical Research Network. Azithromycin for prevention of exacerbations of copd. *N Engl J Med*, 365(8):689–98, 2011.
- [46] G. G. Rohde, A. Koch, T. Welte, and Abacopd study group. Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of copd—the abacopd study. *BMC Pulm Med*, 15:5, 2015.
- [47] L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto, J. G. Bartlett, G. D. Campbell, N. C. Dean, S. F. Dowell, Jr. File, T. M., D. M. Musher, M. S. Niederman, A. Torres, C. G. Whitney, American Infectious Diseases Society of, and Society American Thoracic. 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:S27–72, 2007.
- [48] C. K. Stover, X. Q. Pham, A. L. Erwin, S. D. Mizoguchi, P. Warrener, M. J. Hickey, F. S. Brinkman, W. O. Hufnagle, D. J. Kowalik, M. Lagrou, R. L. Garber, L. Goltry, E. Tolentino, S. Westbrook-Wadman, Y. Yuan, L. L. Brody, S. N. Coulter, K. R. Folger, A. Kas, K. Larbig,

- R. Lim, K. Smith, D. Spencer, G. K. Wong, Z. Wu, I. T. Paulsen, J. Reizer, M. H. Saier, R. E. Hancock, S. Lory, and M. V. Olson. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* pa01, an opportunistic pathogen. *Nature*, 406(6799):959–64, 2000.
- [49] Herbert Hof, Rudiger Dorries, and Gernot Gegin. *Medizinische Mikrobiologie*, volume 5. Thieme Verlag, Stuttgart, 2014.
- [50] H. Desai, K. Eschberger, C. Wrona, L. Grove, A. Agrawal, B. Grant, J. Yin, G. I. Parameswaran, T. Murphy, and S. Sethi. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*, 11(3):303–9, 2014.
- [51] T. F. Murphy, A. L. Brauer, K. Eschberger, P. Lobbins, L. Grove, X. Cai, and S. Sethi. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(8):853–60, 2008.
- [52] P. Almagro, M. Salvado, C. Garcia-Vidal, M. Rodriguez-Carballeira, E. Cuchi, J. Torres, and J. L. Heredia. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 84(1):36–43, 2012.
- [53] F. Arancibia, T. T. Bauer, S. Ewig, J. Mensa, J. Gonzalez, M. S. Niederman, and A. Torres. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med*, 162(16):1849–58, 2002.
- [54] E. L. Salsgiver, A. K. Fink, E. A. Knapp, J. J. LiPuma, K. N. Olivier, B. C. Marshall, and L. Saiman. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. *Chest*, 149(2):390–400, 2016.
- [55] H. von Baum, T. Welte, R. Marre, N. Suttorp, S. Ewig, and Capnetz study group. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: Diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J*, 35(3):598–605, 2010.
- [56] S. Ewig, G. Hoffken, W. V. Kern, G. Rohde, H. Flick, R. Krause, S. Ott, T. Bauer, K. Dalhoff, S. Gatermann, M. Kolditz, S. Kruger, J. Lorenz, M. Pletz, A. de Roux, B. Schaaf, T. Schaberg, H. Schutte, and T. Welte. Management of adult community-acquired pneumonia and prevention - update 2016. *Pneumologie*, 70(3):151–200, 2016.
- [57] M. Gallego, X. Pomares, M. Espasa, E. Castañer, M. Solà, D. Suárez, E. Monsó, and C. Montán. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*, 14:103, 2014.
- [58] R. Lang-Roth. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, volume 25. Thomas Karow, 2016.
- [59] D. Andreas S. Deja M. Dalhoff, K. Abdele-Horn. Epidemiologie, diagnostik und therapie erwachsener patienten mit nosokomialer pneumonie - update, 2017. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l53NosokomialePneumonieErwachsener2017-11.pdf, [18/12/2017].

- [60] N. Bruguera-Avila, A. Marin, I. Garcia-Olive, J. Radua, C. Prat, M. Gil, and J. Ruiz-Manzano. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12:2909–2915, 2017.
- [61] K. F. Barker. Antibiotic resistance: a current perspective. *Br J Clin Pharmacol*, 48(2):109–24, 1999.
- [62] D. M. Livermore. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*, 34(5):634–40, 2002.
- [63] M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Coopersmith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J. L. Vincent, and D. C. Angus. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 315(8):801–10, 2016.
- [64] T. Akasaka, M. Tanaka, A. Yamaguchi, and K. Sato. Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of Pseudomonas aeruginosa isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 45(8):2263–2268, Aug 2001.
- [65] N. El Amin, C. G. Giske, S. Jalal, B. Keijsers, G. Kronvall, and B. Wretling. Carbapenem resistance mechanisms in pseudomonas aeruginosa: alterations of porin oprd and efflux proteins do not fully explain resistance patterns observed in clinical isolates. *APMIS*, 113(3):187–96, 2005.
- [66] Robert Koch Institut. Definition von multiresistenz bei gramnegativen Erregern, 2017. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/36_1.pdf, [13/01/2018].
- [67] European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AMR-surveillance-Europe-2016.pdf>, [07/01/2018].
- [68] European Commission. Antimicrobial resistance, 2017. <https://ec.europa.eu>, [12/12/2017].
- [69] L. B. Rice. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no escape. *J Infect Dis*, 197(8):1079–81, 2008.
- [70] U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the US, 2013. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>, [18/12/2017].
- [71] Infectious Diseases Society of America. Faces of antimicrobial resistance, 2017. <http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/FOAR/FOAR>[18/12/2017].
- [72] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter, and L. G. Thijs. The sofa (sepsis-related organ failure assessment)

- score to describe organ dysfunction/failure. on behalf of the working group on sepsis-related problems of the european society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*, 22(7):707–10, 1996.
- [73] Hans D. Bruhn and Victor William Armstrong. *LaborMedizin : Indikationen, Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik*. Stuttgart : Schattauer, Stuttgart, 3. aufl. edition, 2011.
- [74] Klaus Dörner and Thomas Deufel. *Klinische Chemie und Hämatologie, p. 689*. Taschenlehrbuch klinische Chemie und Hämatologie. Thieme, Stuttgart, 8. auflage. edition, 2013.
- [75] Y. Li, L. Xie, S. Xin, and K. Li. Values of procalcitonin and c-reactive proteins in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease having concomitant bacterial infection. *Pak J Med Sci*, 33(3):566–569, 2017.
- [76] B. Ergan, A. A. Sahin, and A. Topeli. Serum procalcitonin as a biomarker for the prediction of bacterial exacerbation and mortality in severe copd exacerbations requiring mechanical ventilation. *Respiration*, 91(4):316–24, 2016.
- [77] A. G. Mathioudakis, V. Chatzimavridou-Grigoriadou, A. Corlateanu, and J. Vestbo. Procalcitonin to guide antibiotic administration in copd exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*, 26(143), 2017.
- [78] David F Gaieski and Mikkelsen M. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults, 2018. <http://www.uptodate.com>, [26/05/2018].
- [79] Y. Freund, S. Delerme, H. Goulet, M. Bernard, B. Riou, and P. Hausfater. Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. *Biomarkers*, 17(7):590–596, Nov 2012.
- [80] G. Höffken, J. Lorenz, W. Kern, T. Welte, T. Bauer, K. Dalhoff, E. Dietrich, S. Ewig, P. Gastmeier, B. Grabein, E. Halle, M. Kolditz, R. Marre, and H. Sitter. *S3-Leitlinie zu Epiemiologie, Diagnostik, antimikrobieller Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen (Kurzfassung)*. Number 2. 2009.
- [81] J. Rello, A. Rodriguez, A. Torres, J. Roig, J. Sole-Violan, J. Garnacho-Montero, M. V. de la Torre, J. M. Sirvent, and M. Bodi. Implications of copd in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 27(6):1210–6, 2006.
- [82] C. Ai-Ping, K. H. Lee, and T. K. Lim. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest*, 128(2):518–524, Aug 2005.
- [83] J. M. Raurich, J. Perez, J. Ibanez, S. Roig, and S. Batle. In-hospital and 2-year survival of patients treated with mechanical ventilation for acute exacerbation of copd. *Arch Bronconeumol*, 40(7):295–300, 2004.

- [84] M. L. Nevins and S. K. Epstein. Predictors of outcome for patients with copd requiring invasive mechanical ventilation. *Chest*, 119(6):1840–9, 2001.
- [85] T. P. Hellyer, V. Ewan, P. Wilson, and A. J. Simpson. The intensive care society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Soc*, 17(3):238–243, 2016.
- [86] Gesellschaft für Telematikanwendungen der Gesundheitskarte mbH. Über die gematik, 2018. <https://www.gematik.de/>, [25/05/2018].
- [87] Deutsches Ärzteblatt. Elektronische gesundheitsakte der tk soll mehrwert für versicherte schaffen, 2018. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/94697/Elektronische-Gesundheitsakte-der-TK-soll-Mehrwert-fuer-Versicherte-schaffen>, [25/05/2018].
- [88] A. J. Xiao, B. W. Miller, J. A. Huntington, and D. P. Nicolau. Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *J Clin Pharmacol*, 56(1):56–66, 2016.
- [89] D. J. Farrell, R. K. Flamm, H. S. Sader, and R. N. Jones. Ceftobiprole activity against over 60,000 clinical bacterial pathogens isolated in europe, turkey, and israel from 2005 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*, 58(7):3882–8, 2014.
- [90] N. Mesaros, P. Nordmann, P. Plesiat, M. Roussel-Delvallez, J. Van Eldere, Y. Glupczynski, Y. Van Laethem, F. Jacobs, P. Lebecque, A. Malfroot, P. M. Tulkens, and F. Van Bambeke. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect*, 13(6):560–78, 2007.
- [91] ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. doripenem - marktrücknahme in deutschland.
- [92] K. de With and A. Wechsler-Fordos. Antibiotic stewardship (abs) im krankenhaus: Voraussetzungen und empfehlungen zur gestaltung von abs-programmen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 109(7):515–20, 2015.
- [93] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Antibiotika-anwendung im krankenhaus, 2016. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/092-001.html>, [17/02/2018].
- [94] P. Davey, C. A. Marwick, C. L. Scott, E. Charani, K. McNeil, E. Brown, I. M. Gould, C. R. Ramsay, and S. Michie. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2:CD003543, 02 2017.
- [95] Christine Geffers and Petra Gastmeier. Nosokomiale Infektionen und multiresistente Erreger in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(6):87–93, 2011.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Florian Marcy, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Outcome-Analyse von Patienten mit akuter COPD-Exazerbation auf der Intensivstation unter Berücksichtigung der empirischen Antibiotikatherapie"

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Berlin, den 01.03.2019

Florian Marcy

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Posterpräsentation, ESICM 31st Annual Congress in Paris am 22.10.2018: Marcy F, Schroeder T, Piper S, Kruse J, Storm C, Is the routine use of antipseudomonal antibiotics as empiric treatment of AECOPD in ICU indicated? A retrospective study.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Christian Storm für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung.

Besonders danken möchte ich Dr. med. Tim Schröder für die exzellente Betreuung, seine Erreichbarkeit und für die unermüdliche Unterstützung und Motivation während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. Jan Kruse für seine konstruktive Kritik, fachliche Unterstützung und Lösungsansätze.

Dr. rer. nat. Sophie Piper danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Dissertation.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Nephrologie und internistische Intensivmedizin, die mich unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Belén Millet Pascual-Leone für die Motivation und Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Abschließend will ich mich bei meinen Eltern für die Durchsicht der Arbeit und die vielen Ratschläge bedanken.