



# Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

3. AUFLAGE 2013

# ATEMWEGS- INFEKTIONEN



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

## Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, das heißt eine ausreichende „Evidenz“, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Mortalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von Blutdruck, HbA<sub>1c</sub> oder LDL-Cholesterin. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein. Die Indikationsstellung zur Therapie muss ebenso unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie erwünschte Zusatzwirkungen berücksichtigen, für die allerdings oft eine vergleichbare Evidenz nicht vorliegt.

Die Therapieempfehlungen versuchen, insbesondere mit den „**Kategorien zur Evidenz**“ transparent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, da eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss und Unterschiede zwischen Studien- und Versorgungsrealität die Regel sind. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen den Patienten auf bestmögliche Weise zu beraten und zu begleiten.

### Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

# Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen und der ambulant erworbenen Pneumonie

3. Auflage 2013

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 40  
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Januar 2013

<b>VORWORT</b> .....	<b>4</b>
<b>GRUNDLAGEN</b> .....	<b>5</b>
<b>THERAPIE</b> .....	<b>6</b>
I. Akute obere Atemwegsinfektionen .....	6
Tonsillopharyngitis .....	6
A-Streptokokken-Angina .....	7
Akute Otitis media .....	8
Akute Rhinosinusitis .....	10
(Pseudo-)Krupp .....	13
II. Akute tiefe Atemwegsinfektionen .....	14
Akute Bronchitis .....	14
Bronchiolitis .....	15
Keuchhusten (Pertussis) .....	16
Influenza .....	17
Akute Exazerbation einer COPD (AECOPD) .....	19
III. Ambulant erworbene Pneumonie .....	20
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>24</b>
<b>LITERATUR</b> .....	<b>25</b>
<b>ANHANG</b> .....	<b>32</b>
Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik .....	32
Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren .....	35

---

Akute Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigsten Erkrankungen weltweit und sind auch in Deutschland für erhebliche direkte und indirekte Krankheitskosten verantwortlich (1;2). Allein im Jahr 2009 führten sie in Deutschland zu über 1,5 Millionen zusätzlichen Episoden von Arbeitsunfähigkeit (1).

Die Behandlung dieser Infektionen erfolgt überwiegend im vertragsärztlichen Bereich. Aufgrund ihrer zumeist viralen Genese und des überwiegend komplikationsfreien Verlaufs sollten Antibiotika in dieser Indikation nicht routinemäßig verordnet werden – zumal diese auch mit einem erhöhten Risiko unerwünschter Wirkungen und mit Resistenzentwicklungen verbunden sind. Untersuchungen aus der Allgemeinmedizin weisen darauf hin, dass es auch in Deutschland durchaus Möglichkeiten zur Reduktion des Antibiotikaverbrauchs gibt (3). Aufgabe der vorliegenden Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist es daher zu prüfen, für welche medikamentöse Behandlung, besonders mit Antibiotika, hinreichende Belege anhand von klinischen Studien vorliegen, die eine Empfehlung rechtfertigen. Für die Mehrzahl der Fälle – sofern es sich nicht um eine Lungenentzündung handelt – ist eine Antibiotikagabe nicht erforderlich.

Grundlage für die Therapieentscheidung ist jedoch immer eine Risikostratifizierung, die Besonderheiten im Individualfall berücksichtigt, wie z. B. Schwere der Erkrankung, Säuglings- oder hohes Alter, Multimorbidität. Auch zur Risikostratifizierung werden für die einzelnen Erkrankungen Scores oder Kriterienkataloge vorgestellt, die helfen sollen, diejenigen Patienten zu identifizieren, für die eine Antibiotikagabe zu empfehlen ist.

Die Therapieempfehlungen lagen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Kommentierung vor. Die Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der an der Erarbeitung beteiligten Mitglieder und des Vorstandes der Arzneimittelkommission.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Robert-Koch-Institut: Bevölkerungsbasierte Erhebung der Häufigkeit von akuten Atemwegs-erkrankungen. Epidemiologisches Bulletin 2011; 37: 343–350.
2. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR: Burden of disease-implications for future research. JAMA 2001; 285: 535–539.
3. Altiner A, Brockmann S, Sielk M et al.: Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 638–644.

Atemwegsinfektionen und Lungenentzündungen sind die häufigsten Infektionserkrankungen des Menschen. Unter akuten oberen Atemwegsinfektionen versteht man die Pharyngitis und Tonsillitis (mit der Sonderform der A-Streptokokken-Angina und Scharlach), die akute Rhinosinusitis, die Otitis media und das Krupp-Syndrom. Akute untere oder tiefe Atemwegsinfektionen schließen die akute Bronchitis und Tracheobronchitis sowie die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis ein. Sonderformen sind der Keuchhusten und die Influenza (Grippe). Separat besprochen werden soll die ambulant erworbene Pneumonie als eine Organinfektion.

Atemwegsinfektionen betreffen große Teile der Bevölkerung mehrfach pro Jahr, insbesondere leiden Kinder im Vorschulalter darunter vier- bis achtmal pro Jahr (1;2). Es handelt sich dabei in der großen Mehrheit um virale Infektionen, die sogenannten „Erkältungskrankheiten“ mit starker Häufung im Winter. Sie verursachen nicht nur erhebliche Morbidität und gesamtwirtschaftliche Kosten (3;4), sondern sind für einen großen Anteil am Gesamtantibiotikaverbrauch der Bevölkerung verantwortlich (5–7). Die Beachtung von Leitlinien zum rationalen Einsatz von Antibiotika hat hier eine besondere Bedeutung. Die akute Bronchitis sowie die akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (AECB) sind abzugrenzen von der Pneumonie, die als Parenchyminfektion eine klare Be-

handlungsindikation für Antibiotika darstellt und in vielen Fällen stationär Behandlungspflichtig ist. Neue Untersuchungen aus Deutschland unterstreichen die epidemiologische Bedeutung und ernste Prognose dieser Erkrankung (8;9). Bei oberen und unteren Atemwegsinfektionen nützen Antibiotika dagegen nur in bestimmten Situationen mehr als sie schaden.

Die oberen Atemwege stellen eine erste Barriere gegenüber inhalierten Mikroorganismen mit einer aktiven Immunabwehr im Bereich der Schleimhäute dar. Durch lokale Entzündung im Rahmen einer Virusinfektion kommt es zur Schleimhautschwellung und in Folge davon nicht selten zu Funktionseinschränkungen wie nasaler Obstruktion oder mangelhafter Belüftung des Mittelohrs und entsprechendem Sekretverhalt. Potenziell pathogene Vertreter der normalen Flora der Mund- und Rachenschleimhaut (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella spp.*, selten *Staphylococcus aureus*), können unter diesen Umständen dann in einem Teil der Fälle eitrige Komplikationen hervorrufen. Dies ist jedoch nicht der Regelfall.

Die AECB hat eine Sonderstellung unter den tiefen Atemwegsinfektionen. Sie bewirkt zumindest vorübergehend eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion bei den Betroffenen (10). Ungefähr die Hälfte der wegen AECB stationär behandelten Patienten muss in den folgenden sechs Monaten wegen einer weiteren Exazerbation

erneut stationär behandelt werden. Immerhin leiden etwa 10 % der erwachsenen Bevölkerung an einer chronischen Bronchitis, und etwa 15–20 % der chronischen Bronchitiker entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD = chronic obstructive pulmonary disease).

Pneumokokken sind bei den meisten Atemwegsinfektionen und bei der ambulant erworbenen Pneumonie die häufigsten bakteriellen Erreger (11–13). Pneumokokken sind in Deutschland unverändert in > 95 % gut bis sehr gut empfindlich gegenüber Penicillin (und Aminopenicillinen) (14), und Penicillin ist hierzulande nach wie vor das bestwirksame Antibiotikum bei Pneumokokken. Dies ist in einer ganzen Reihe von Nachbarländern nicht der Fall. *Haemophilus influenzae*, der zweithäufigste bakterielle Erreger, ist zu fast 90 % empfindlich gegenüber Aminopenicillinen (15). Verbunden mit der sehr guten Verträglichkeit der Penicilline ist daher in sehr vielen Fällen, in denen eine Indikation zur Antibiotikatherapie besteht und Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* die vermuteten Haupterreger sind, Amoxicillin Mittel der Wahl. Nur bei Vorliegen von Risikofaktoren für amoxicillinresistente Pathogene, bei Unverträglichkeit, Therapieversagen und schwerer Erkrankung sollte und kann auf alternative Substanzen zur empirischen Therapie zurückgegriffen werden.

## I. Akute obere Atemwegsinfektionen

### Tonsillopharyngitis

Die akute Pharyngitis ist eine Erkrankung des jüngeren Lebensalters. Es handelt sich um eine Entzündung der Rachenschleimhaut, die oft als Teil einer Infektion der oberen Atemwege diffus oder lokalisiert auf die lymphatischen Organe des Rachens auftreten kann. Akute Entzündungen, die das lymphoepitheliale Gewebe im Bereich des Rachenringes betreffen, werden unter der Bezeichnung „Angina“ bzw. Tonsillitis zusammengefasst. Das Hauptgewicht der Symptomatik liegt hierbei in der Regel auf den Gaumenmandeln. **Hauptsymptome und -befunde** sind Halsschmerzen mit Schluckstörung, Fieber, Rachenrötung, lokale Lymphadenitis.

Als **Übertragungsweg** steht die Tröpfcheninfektion im Vordergrund. Intrafamiliäre Häufung ist typisch. **Erreger** sind meistens Viren, darunter Parainfluenzaviren und Adenoviren (16). Die virale Pharyngitis dauert im Mittel fünf Tage bis zur vollständigen Genesung (17). Wichtigster bakterieller Erreger ist *Streptococcus pyogenes* (betahämolisierende Streptokokken der serologischen Gruppe A, kurz: A-Streptokokken). Sehr selten sind akute Tonsillopharyngitiden durch *Arcanobacterium haemolyticum*, B- oder C-Streptokokken, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.* oder *Neisseria gonorrhoeae* verursacht. Die (Rachen-) Diphtherie ist heutzutage eine absolute Rarität, ebenso die ulzeroglanduläre Form der Tularämie oder die Yersinien-Tonsillitis. **Differentialdiagnostisch** ist an Infektionen durch das Epstein-Barr-Virus (Pfeiffersches Drüsenfieber, Infektiöse Mononukleose) oder das Cytomegalie-Virus, an eine primäre Herpes-simplex-Gingivostomatitis sowie im Kindesalter an das Kawasaki-Syndrom zu denken.

**Komplikationen** sind Peritonsillarabszess und Entzündung weiterer benachbarter Regionen (Otitis, Sinusitis), bei jungen Kindern auch Nahrungsverweigerung mit Dehydratation sowie Fieberkrampf. Bei Peritonsillarabszessen

werden häufig A-Streptokokken, teilweise zusammen mit Anaerobiern (z. B. *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*) kultiviert (18;19). Ungefähr 50 % der Patienten mit Peritonsillarabszess hatten zuvor noch keine ärztliche Konsultation (20). Komplikationen sind bei der A-Streptokokken-Angina (siehe unten) außerdem immunreaktive Folgeerkrankungen wie das akute rheumatische Fieber.


### Diagnostik

Die Diagnose wird gestellt durch Anamnese und klinische Untersuchung, insbesondere Inspektion von Mundhöhle und Rachen sowie Palpation der Halsweichteile (Lymphknotenstatus). Eine klinische Unterscheidung zwischen viraler und bakterieller Tonsillopharyngitis ist schwierig. Fehlen von Husten/Schnupfen, hohes Fieber, stark geschwollene und stippchenförmig oder flächig gelblich belegte Tonsillen sowie geschwollene und schmerzhaft lymphatische Knoten im Kieferwinkel sind Hinweise auf eine bakterielle Genese.

Mit dem sogenannten **Centor-Score** (21) oder seiner Modifikation, dem **Mclsaac-Score** (22;23) (Tabelle 1) kann die Wahrscheinlichkeit einer A-Streptokokken-Angina bei Tonsillopharyngitis abgeschätzt werden (Tabelle 2).

Eine **Erregerdiagnostik** (A-Streptokokken-Schnelltest, alternativ Kultur aus Rachenabstrich) ist nur in unklaren Fällen (z. B. Centor oder Mclsaac  $\geq 3$ , siehe unten) sowie bei Rezidiven sinnvoll (24–26). In besonders schweren Fällen ist die Erregersicherung mittels Kultur aus differentialdiagnostischen Überlegungen sinnvoll. A-Streptokokken-Schnelltests besitzen im Praxistest eine Sensitivität von etwa 70 % bei sehr guter Spezifität (22–28). Sie können, eingebunden in einen klinischen Algorithmus, helfen, unnötige Antibiotikaverordnungen zu minimieren (22;29–32).

### Antibiotikatherapie

 Studien haben für **Antibiotika** bei der Tonsillopharyngitis keine statistisch signifikante oder klinisch relevante Beeinflussung der lokalen Beschwerden, des Allgemeinbefindens, der körperlichen Aktivität, der Krankheitsdauer und Arbeitsfähigkeit feststellen können (31–37).

Daher ist eine Antibiotikagabe in den meisten Fällen nicht indiziert. Unterstützt wird die restriktive Antibiotikaverschreibung in dieser Indikation auch durch Ergebnisse aus einer großen retrospektiven Kohortenstudie, die darauf hinweisen, dass eine Antibiotikagabe zwar zu einer statistisch

**Tabelle 1: Kriterien des Centor-Score und Mclsaac-Score zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit von A-Streptokokken bei akuter Tonsillopharyngitis**

■ Fehlen von Husten	+1
■ Fieber > 38°C (auch anamnestisch)	+1
■ stark geschwollene und belegte Tonsillen (Exsudate)	+1
■ geschwollene und schmerzhaft vordere Halslymphknoten	+1
■ Alter < 12 Jahre*	+1
■ Alter $\geq$ 45 Jahre*	-1

\* zusätzliche Kriterien des Mclsaac-Score (auch für Kinder geeignet/validiert)

**Tabelle 2: Wahrscheinlichkeit von A-Streptokokken-Genese einer Tonsillopharyngitis bei unterschiedlichen Centor-Scores und Mclsaac-Scores**

Centor 4	50–60 %	Mclsaac 4 bis 5	50 %
Centor 3	30–35 %	Mclsaac 3	35 %
Centor 2	15 %	Mclsaac 2	17 %
Centor 1	6–7 %	Mclsaac 1	10 %
Centor 0	< 5 %	Mclsaac -1 bis 0	< 5 %



signifikanten Reduktion von Komplikationen führt, die hierfür erforderliche NNT jedoch aufgrund der Seltenheit der Ereignisse bei > 4000 liegt (38). Ausnahme ist die A-Streptokokken-Angina (siehe unten).

### Symptomatische Therapie

Die Behandlung ist daher symptomatisch, vorzugsweise mit Ibuprofen oder Paracetamol, obwohl nur spärliche Daten für Analgetika/Antirheumatika bei Atemwegsinfektionen vorliegen (39–45). Auch bei kurzzeitiger Gabe sollten Kontraindikationen und potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von Ibuprofen (insbesondere gastrointestinale UAW) und Paracetamol beachtet werden (36). Bei Paracetamol ist insbesondere auf altersgemäße Normdosierung zu achten, da das Risiko unbeabsichtigter Überdosierungen bei Kombination mit weiteren paracetamolhaltigen „Grippe-mitteln“ mit der Gefahr hepatotoxischer UAW besteht. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu achten. Feuchte Halswickel werden von manchen Patienten als beschwerdelindernd empfunden; eine gute Mund-, inklusive Zahnpflege scheint wichtig, obwohl es hierzu keine Evidenz aus klinischen Studien gibt. Manche Patienten (Erwachsene) empfinden das Gurgeln mit physiologischer Kochsalzlösung oder mit 3-prozentiger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung als angenehm.

### Zusammenfassende Empfehlung

- Bei der akuten Tonsillopharyngitis sind in der Regel keine **Antibiotika** indiziert.
- Befundabhängig können zur symptomatischen Therapie **Ibuprofen** oder **Paracetamol** gegeben werden.

### A-Streptokokken-Angina

Bei Kindern sind 15–30 % der Tonsillopharyngitisfälle durch A-Streptokokken bedingt, bei Erwachsenen sind es ca. 5 % (30). Es gibt asymptomatische Träger von A-Streptokokken, so dass der A-Streptokokken-Nachweis im Falle einer Angina nicht in jedem Fall kausal sein muss. Die Wahrscheinlichkeit von A-Streptokokken als Erreger einer

Tonsillopharyngitis kann mit dem sogenannten Centor-Score oder Mclsaac-Score (Tabellen 1 und 2) abgeschätzt werden. Tonsillopharyngitis-Patienten mit einem Centor-Score von 4 bzw. mit einem Mclsaac-Score von 4–5 haben eine *Streptococcus-pyogenes*-Prävalenz im Rachenabstrich (Kultur) von etwa 50 (–70) %.

Die A-Streptokokken-Angina hat ihren Erkrankungsgipfel in der Gruppe der Fünf- bis 15-Jährigen (46). Mehr als 10 % der Schulkinder erkranken pro Jahr, in den ersten drei Lebensjahren ist sie dagegen sehr selten. Es wird regelhaft eine intrafamiliäre Übertragung des Erregers beobachtet. Das Fieber ist häufiger und im Mittel höher als bei Tonsillopharyngitiden durch andere Erreger. *Scharlach* ist eine Sonderform der A-Streptokokken-Angina, bei der es neben den lokalen entzündlichen Veränderungen zu Allgemeinreaktionen auf Scharlach-Toxin kommt. Es entwickelt sich ein bis vier Tage nach dem Beginn von Halsschmerzen, Fieber und Enanthem ein relativ typisches feinfleckiges Exanthem mit Betonung von Achseln und Leisten sowie Aussparung der Mundpartie und die sogenannte „Himbeer“-Zunge. Eine bis drei Wochen später schält sich die Haut, anfangs mit „kleieförmiger“ Schuppung im Gesicht und später großlamellär vor allem an Händen und Füßen.

Das Fieber bei A-Streptokokken-Angina und Scharlach klingt nach drei bis fünf Tagen ab. Die meisten Beschwerden sind nach einer Woche verschwunden. Die wichtigste Komplikation ist neben dem Peritonsillarabszess das akute rheumatische Fieber (ARF), eine immunreaktive seltene Folgeerkrankung, die ihrerseits in vielen Fällen als Komplikation zur rheumatischen Pankarditis mit dem Risiko eines Klappenvitiums führen kann (47). Die Angaben zur ARF-Häufigkeit nach gesicherter A-Streptokokken-Angina schwanken zwischen 3 % und < 0,3 %. Nicht immer sind manifeste Tonsillopharyngitiden in der jüngeren Anamnese zu eruieren. Ähnlich verhält es sich mit der sogenannten Poststreptokokken-Glomerulonephritis, die in den meisten Fällen mild verläuft und

ohne Folgen ausheilt (48–50). Viele der entsprechenden epidemiologischen Studien zum ARF sind alt und/oder wurden in speziellen Settings (Rekruten, Entwicklungs- oder Schwellenländer) durchgeführt; die Übertragbarkeit der Befunde auf die heutige Situation in Mitteleuropa ist sehr stark eingeschränkt (51–54). Weitere immunvermittelte Komplikationen sind die seltene Chorea minor sowie eine transiente reaktive Oligoarthritis und ein Erythema nodosum (55).

### Antibiotikatherapie

Eine **Indikation** zur Antibiotikatherapie ist bei gesicherter A-Streptokokken-Angina gegeben, ebenso bei Verdacht auf A-Streptokokken-Angina in folgenden Situationen (s. a. Abbildung 1):

- schwere Erkrankung, Verdacht auf Peritonsillarabszess (Hinzuziehen eines HNO-Arzt),
- Scharlach,
- rezidivierende A-Streptokokken-Angina,
- A-Streptokokken-Angina bzw. Verdacht auf A-Streptokokken-Angina bei Patienten mit ARF.


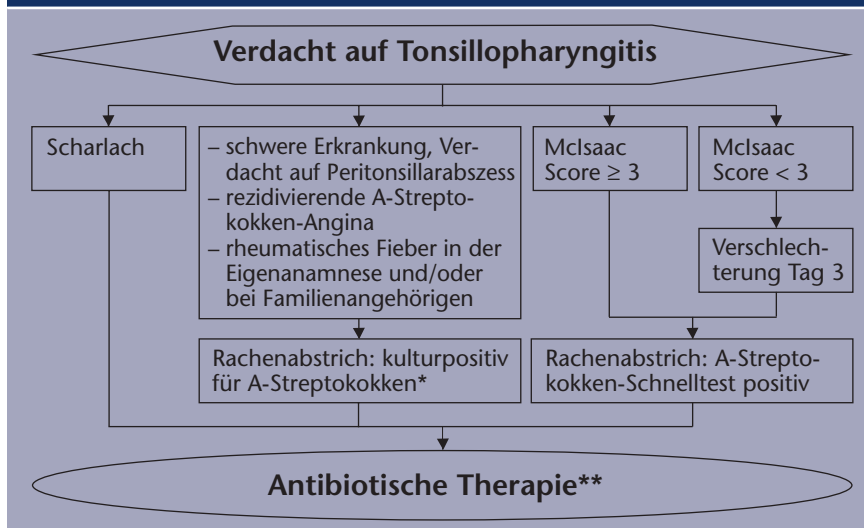
 Eine Antibiotikatherapie ist bei A-Streptokokken-Angina effektiver als bei anderen Tonsillopharyngitiden (35;56;57). Die Krankheitssymptome klingen ein bis zwei Tage früher ab (46). Die Häufigkeit eines rheumatischen Fiebers kann möglicherweise vermindert werden, obwohl hierzu die Evidenz aus neueren Studien mit oralen Antibiotika fehlt und die absolute Risikoreduktion aufgrund der geringen Inzidenz in industrialisierten Ländern sicher sehr klein ausfällt (37;51;53;57;58). Eine Reduktion akuter Glomerulonephritiden lässt sich durch eine Antibiotikatherapie nicht erreichen (37). Mittel der Wahl bei A-Streptokokken-Angina einschließlich Scharlach ist die sieben- bis zehntägige Gabe von Penicillin V (Phenoxymethylpenicillin-Kalium oder Benzathin-Phenoxymethylpenicillin) oder von Propicillin (46;57;59). Es gibt zu wenige Studien (60–62), die die Gabe von Penicillin < 7 Tage untersucht haben, so dass eine kürzere Therapiedauer bei Penicillingabe nicht empfohlen wird.

Abbildung 1: Vorschlag zum Vorgehen bei akuter Tonsillopharyngitis



\* bei schwerer Erkrankung gegebenenfalls empirische Therapie (vor Befundmitteilung) starten, HNO-fachärztliche Mitbehandlung.

\*\* Penicillin (oral) für 7–10 Tage ist die Therapie der Wahl, bei schwerer Erkrankung sollte eine initiale Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden; bei häufigen Rezidiven ist ein Therapieversuch mit Amoxicillin/Clavulansäure, Clindamycin oder Oralcephalosporin gerechtfertigt.

A-Streptokokken sind stets penicillinempfindlich, wohingegen eine Resistenz gegenüber Makroliden in 5–15 % vorliegt. Wesentlich für den Therapieerfolg ist eine ausreichend hohe Dosierung des Oralpenicillins (bei Kindern: 100.000 IE/kg/Tag in drei Einzelgaben oder bei Verwendung von Benzathin-Phenoxymethylpenicillin mit verlängerter Halbwertszeit 50.000 IE/kg/Tag in zwei Einzelgaben; Erwachsene: 3–4,5 Mio. IE Penicillin V/Tag). Nur bei Therapieversagen oder Penicillinallergie vom Spättyp sind Oralcephalosporine (z. B. Cephalexin, Cefadroxil oder Cefaclor, auch Cefuroximaxetil oder Cefpodoximproxetil) indiziert. Die Kreuzallergierate zwischen Penicillinen und Cephalosporinen beträgt etwa 10 %. Bei anamnestischer Sofortreaktion auf Penicillin gelten Makrolide als Alternative, es muss jedoch eine regional unterschiedliche Resistenzrate um 10 % berücksichtigt werden.

Bei mehrfachen Rezidiven sind Clindamycin oder Amoxicillin/Clavulansäure wahrscheinlich überlegen. Bei schwerer Erkrankung mit Abszedierung sollte eine initiale Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden. Die Behandlung mit den Reservesubstanzen Oralcephalosporin, Makrolid oder Clindamycin und Am-

oxicillin/Clavulansäure kann bei unkompliziertem Verlauf auf fünf Tage begrenzt werden (bei Azithromycin auf drei Tage) (63). Die Hinweise bezüglich möglicher Leberenzym erhöhungen und cholestatischer Hepatitis im Zusammenhang mit Amoxicillin/Clavulansäure und anderer UAW bei den Reservesubstanzen sind zu beachten (64). Sultamicillin gilt als gleichwertig zu Amoxicillin/Clavulansäure; Berichte über Leberenzym erhöhungen und Hepatitis im Zusammenhang mit Sultamicillin scheinen seltener.

Rachenabstriche zur Therapiekontrolle nach Ende der Behandlung sind nicht erforderlich. Sie sind bei Penicillingabe häufiger positiv trotz klinischem Ansprechen als bei Cephalosporingabe. Schulbesuch und Tätigkeit in Gemeinschaftseinrichtungen und Lebensmittelbetrieben sind 24 Stunden nach Therapiebeginn wieder möglich. Strenge Isolierung ist nicht notwendig. Bei asymptomatischen Kontaktpersonen (Ausnahme: enge Kontaktpersonen mit ARF-Anamnese) sind Diagnostik (Rachenabstrich) und eine Antibiotikaprophylaxe nicht notwendig.

### Symptomatische Therapie

Zur symptomatischen Behandlung siehe oben unter Tonsillopharyngitis.

### Zusammenfassende Empfehlung

- Die A-Streptokokken-Angina ist eine klare Indikation für die Gabe von **Oralpenicillinen** als Mittel der ersten Wahl.
- Befundabhängig können zur symptomatischen Therapie **Ibuprofen** oder **Paracetamol** gegeben werden.

### Akute Otitis media

Die akute Otitis media ist eine Entzündung des Mittelohrraumes mit raschem Beginn und kurzer Dauer (< 3 Wochen). Sie ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten im Kindesalter. Etwa 75 % aller Kinder erkranken bis zum dritten Lebensjahr an einer Otitis media und bei der Hälfte dieser Kinder ist die Infektion rezidivierend mit drei oder mehr Episoden bis zum Alter von drei Jahren (1). Erwachsene erkranken nur sehr selten. Die Erkrankung tritt während oder kurz nach einer in der Regel viralen oberen Atemwegsinfektion auf (Rhinitis, Pharyngitis) (65). Neben der akuten Otitis media gibt es das schmerzfreie Seromukotympanon. Es entsteht aus einer Ansammlung nicht eitriger Flüssigkeit in den Mittelohrräumen infolge einer Tubenfunktionsstörung. Die Folge ist oft Hörminderung.

Häufigste **Erreger** der akuten Otitis media sind Viren (RS-, Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren). Bakterielle Superinfektionen werden durch Pneumokokken und meist unbekapselte Stämme von *Haemophilus influenzae* verursacht. Seltener handelt es sich um *Moraxella spp.*, A-Streptokokken oder um *Staphylococcus aureus* (66). Mit den neuen Pneumokokken-Konjugatimpfungen lässt sich eine Reduktion der Otitis-media-Fälle im Kindesalter erzielen (67;68). Dies könnte zu einem relativen Anstieg der durch *Haemophilus influenzae* und *Moraxella spp.* verursachten Fälle führen. *Haemophilus*-Otitiden verlaufen oft langwieriger als Pneumokokken-Otitiden oder virale Otitiden (69–71).

**Komplikationen** der akuten Otitis media sind der persistierende Paukenerguss, die Entwicklung einer rezi-



divierenden oder chronischen Otitis media sowie vor allem die Mastoiditis. Hierbei verstärken sich typischerweise erneut die Ohrenscherzen. Schwerhörigkeit und Fieber nehmen zu. Das Mastoid wird zunehmend druckempfindlich. Aufgrund der starken Schwellung steht die Ohrmuschel ab. Die Mastoiditis kann sich auch subakut entwickeln. Bildgebende Diagnostik ist erforderlich. Weitere seltene bis sehr seltene Komplikationen sind eitrige Meningitis, Sinusvenenthrombose, Fazialisparese, Labyrinthitis, bleibende Hörminderung.

### Diagnostik

Die Diagnose erfolgt klinisch nach Anamnese (plötzlich einsetzende heftige Ohrenscherzen zusammen mit Hörstörungen, reduziertem Allgemeinzustand, Reizbarkeit) und otoskopischem Befund (hyperämisiertes, vorgewölbtes, nicht spiegelndes Trommelfell mit Paukenerguss, Otorrhoe). Bei Kleinkindern können Schreiatacken, erhöhte Körpertemperatur, Nahrungsverweigerung, Erbrechen und Durchfall dominieren.

### Therapie

Die akute Otitis media ist eine in der Regel selbstlimitierende Erkrankung. Sie heilt im Mittel mit einer Rate von 80 % der Fälle innerhalb von sieben bis 14 Tagen aus. Bei Kleinkindern ist die spontane Heilung verzögert. Ohne initiale Antibiotikabehandlung wird bei ihnen eine (verzögerte) Therapie aufgrund von Verschlechterung der Befunde bei etwa 25 % (Tag 3) bis 45 % (Tag 8) nötig (72;73).

### Antibiotikatherapie

↑ Eine unverzügliche empirische Antibiotikatherapie ist in der Regel nicht notwendig (37;74). Schmerzreduktion bei **Antibiotikagabe** ist zwar nachweisbar, jedoch mit Antiphlogistika ebenso zu erreichen und insgesamt zu gering, um eine generelle Therapie mit Antibiotika unter Inkaufnahme weiterer Nebenwirkungen zu rechtfertigen (37). Fieberdauer, lokale Entzündungszeichen wie auch das Auftreten von Hörstörungen und kontralateraler Otitiden werden nicht beein-

flusst (37;75–79). Zudem weisen epidemiologische Untersuchungen darauf hin, dass eine Antibiotikatherapie nur in einem kaum relevanten Ausmaß zu einer Verminderung von Komplikationen führt (38).

**Ausnahmen sind Kinder mit stärkeren Allgemeinsymptomen** (Fieber, starken Schmerzen und Erbrechen), mit perforierter oder beidseitiger Otitis und Kinder im Alter von < 6 Monaten. Auch Kinder im Alter ab sechs Monaten bis zwei Jahren mit gesicherter akuter Otitis media entwickeln ohne Antibiotika schwerere Symptome und häufigere Komplikationen als ältere Kinder, so dass eine kalkulierte Therapieeinleitung erwogen werden sollte (37;80–82).

Bei den meisten Patienten, insbesondere Kindern, die älter als zwei Jahre sind, ist eine symptomatische Therapie mit **abwartendem Verhalten** bezüglich Antibiotikagabe gerechtfertigt (Tabelle 3). Dieses wird bei Kleinkindern nur empfohlen bei engmaschiger ärztlicher Kontrolle (24–48 Stunden) und eingehender Aufklärung von Eltern/Betreuern. Vielfach hat sich das Ausstellen eines Rezeptes in Absprache mit den Eltern für eine eventuell verzögerte

Gabe von Antibiotika im Fall einer fehlenden Verbesserung in den nächsten ein bis drei Tagen bewährt. Untersuchungen zum Vergleich einer sofortigen gegenüber einer verzögerten Antibiotikagabe erbrachten zwar einen kleinen Vorteil bezüglich der Schmerzsymptomatik bei sofortiger Applikation, der jedoch mit häufigeren Nebenwirkungen erkauft wurde. Letztlich werden die meisten dieser Rezepte zur verzögerten Gabe nicht eingelöst (37;83–85).

Mittel der Wahl ist Amoxicillin. Nur bei Unverträglichkeit sollen Makrolide oder Oralcephalosporine (z. B. Cefaclor, Cefuroximaxetil oder Cefpodoximproxetil) eingesetzt werden. Die empfohlene Therapiedauer beträgt fünf (bis sieben) Tage (bei Azithromycin drei Tage). Eine Behandlungsdauer von acht bis zehn Tagen war gegenüber fünf Tagen nicht oder nur sehr gering überlegen (86), kann jedoch für Kinder mit schwerer Erkrankung oder Risikofaktoren (wie z. B. Immundefizienz) erwogen werden. Eine adäquate Eskalation der Antibiotikatherapie bei Vorbehandlung mit Amoxicillin oder Makroliden und fehlendem Ansprechen stellen Amoxicillin/Clavulansäure oder ein Oralcephalosporin dar.

**Tabelle 3: Vorgehen bei der akuten Otitis media bezüglich der Indikation von Antibiotika**

- Eine initial rein symptomatische Therapie (Paracetamol oder Ibuprofen) ist in der Regel vertretbar, sofern
  - es sich nicht um Kinder < 6 Monate handelt,
  - keine ausgeprägten Krankheitszeichen bzw. eine beidseitige oder perforierte Otitis vorliegen,
  - die Eltern/Betreuer aufgeklärt wurden und einverstanden sind,
  - eine Kontrolle nach ca. 3 Tagen (bei Kleinkindern nach 24 Std.) gewährleistet ist.
- Das Aushändigen eines Antibiotikarezeptes mit der Option, dieses nur bei Bedarf einzulösen, ist ein probates Vorgehen bei aufgeklärten und kooperativen Eltern/Betreuern (Cave: bei Kindern < 2 Jahre ist in fast 50 % der Fälle im Zeitraum von einer Woche Therapie angezeigt).
- Antibiotika (Mittel der Wahl: Amoxicillin für 5(–7) Tage) sind indiziert bei
  - Säuglingen und/oder initial stark ausgeprägten Krankheitszeichen bzw. beidseitiger oder perforierter Otitis,
  - unzureichender Beschwerdebesserung (großzügige Indikationsstellung bei Kleinkindern) oder Progression.

## Symptomatische Therapie

Zur symptomatischen Therapie können für einen Zeitraum von fünf bis sieben Tagen abschwellende Nasentropfen (z. B. Xylometazolin) oder physiologische Kochsalzlösung intranasal gegeben werden. Die Analyse klinischer Studien lieferte hierzu jedoch keine überzeugenden Effekte (87–89). Zumindest in den ersten Tagen der Erkrankung sind in der Regel antipyretisch und analgetisch wirksame Medikamente angezeigt. Ibuprofen und Paracetamol sind hierzu geeignete Medikamente, obwohl auch hierfür nur eine begrenzte Studienevidenz vorliegt (45;74; 87;90;91). Bei Paracetamol ist auf altersgemäße Normdosierung zu achten, da das Risiko unbeabsichtigter Überdosierungen bei Kombination mit weiteren paracetamolhaltigen „Gripemitteln“ und der Gefahr hepatotoxischer UAW besteht. Ohrentropfen sind bei Patienten mit akuter Mittelohrentzündung ebenso wenig indiziert wie Antihistaminika, Kortikosteroide oder ein Verschluss des äußeren Gehörgangs mit Watte (74;91;92).

Die Parazentese wird als therapeutische Intervention nicht generell empfohlen (74;87). Bei ungenügender Rückbildung der Symptome trotz adäquater medikamentöser Therapie und bei beginnenden Komplikationen (z. B. Fazialisparese, Labyrinthitis) kann jedoch eine Parazentese indiziert sein, und ein fachärztliches Konsilium (Pädiater, HNO-Arzt) ist erforderlich.

## Prävention: Pneumokokkenimpfung

Im Zusammenhang mit der Einführung der Pneumokokken-Konjugatvakzine bei Kleinkindern ist in vielen Ländern die Häufigkeit der Otitis media zurückgegangen. Glaubhafte Zahlen für diese Reduktion bewegen sich zwischen 5 und 10 %; vereinzelt wurde > 25 % geschätzt (67;68;93–95). Die geschätzte Effektivität spezifisch gegen die in der 7-valenten Impfung enthaltenen Pneumokokken-Serotypen liegt höher. Für die seit 2009 zugelassene 13-valente Konjugatvakzine liegen noch keine verlässlichen Zahlen vor, sie schließt zusätzlich u. a. die bei kindli-

chen Infektionen relevanten Serotypen 1, 6A und 19A ein.

## Zusammenfassende Empfehlung

- Die **unmittelbare Gabe von Antibiotika** bei akuter Otitis media wird empfohlen **bei Kindern mit stärkeren Allgemeinsymptomen** (Fieber und Erbrechen), Otorrhoe und **Kleinkindern unter zwei Jahren**, insbesondere mit beidseitiger Otitis.
- Eine sofortige **Antibiotikatherapie** ist in anderen Fällen **in der Regel nicht erforderlich**; hier ist die Strategie einer bedarfsweise späteren Antibiotikaeinnahme akzeptiert.
- Zur **symptomatischen Therapie** eignen sich initial abschwellende Nasentropfen sowie Ibuprofen oder Paracetamol zur Schmerzlinderung.

## Akute Rhinosinusitis

Die akute Rhinosinusitis ist meist Folge einer viralen oberen Atemwegsinfektion. Die Abgrenzung zur Rhinitis (Schnupfen) ist schwer. Am Anfang der Erkrankung steht eine Schädigung des Flimmerepithels und des Mukoziliarapparates der Nase. Die Behinderung (Aufhebung) von Ventilation und Drainage der Nasennebenhöhlen ist der Pathomechanismus in der Entstehung der akuten Rhinosinusitis. Jeder Schnupfen kann die Schleimhäute der Nasennebenhöhlen in Mitleidenschaft („Begleitsinusitis“) ziehen.

Beim Kind ist das Siebbein die am häufigsten betroffene Nebenhöhle, beim Erwachsenen sind dies Kieferhöhle und Siebbein, seltener Stirnhöhle und am seltensten die Keilbeinhöhle. Es kann zu einer bakteriellen Superinfektion kommen. **Erreger** sind Pneumokokken und *Haemophilus influenzae*, gelegentlich *Moraxella spp.*, selten auch *Mycoplasma pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*. Bei systematischen Untersuchungen gelang der Nachweis bakterieller Erreger in rund 30 % der Fälle. Die Lokalsymptome (vor allem Schmerzen) sind dabei stärker als bei rein viraler Genese. Mechanische Hindernisse (z. B. Polypen) oder eine allergische Schleimhautschwellung sind die wichtigsten Differenzialdiagnosen. Fortgeleitete

Zahnwurzelentzündungen der Oberkieferzähne sind für 5–10 % der Fälle verantwortlich (96;97).

**Komplikationen** sind Chronifizierung (selten, eher bei allergischer Genese), Empyembildung und Fortschreiten auf umgebendes Gewebe mit der Gefahr der Orbitapneumonie (vor allem bei Kindern) oder einer Schädelbasisosteomyelitis (bei Keilbeinhöhlenitis und Immundefizienz mit Schimmelpilzinfektionen u. a.). Überwiegend ist der Verlauf jedoch gutartig. Nach zwei Wochen sind bei 60–80 % der Patienten die Beschwerden vollständig abgeklungen.

## Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf **Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefund** inklusive anteriorer Rhinoskopie. Die **Erregerkultur** aus Nasenabstrichen ist wenig sensitiv und unspezifisch. Sie wird daher nicht als primäre Diagnostik empfohlen (98). In unklaren Fällen bzw. bei Komplikationen, Progression und/oder besonders schwerem Krankheitsbild sind die **Computer- oder Kernspintomographie** und gegebenenfalls **endoskopische Verfahren** notwendig. Hier kann auch eine invasive Probengewinnung zum Erregernachweis sinnvoll und praktikabel sein. Die Computertomographie ist dem konventionellen Röntgenbild deutlich überlegen.

Zwei der folgenden **Symptome** mit einem der weiter unten angegebenen Befunde sind in der Allgemeinpraxis in den meisten Fällen ausreichend für eine begründete Verdachtsdiagnose (98):

- Gesichtsschmerzen (vor allem Stirn- und Oberkieferbereich),
- Stauungsgefühl im Gesicht (Augen, Wangen),
- verstopfte Nase,
- Geruchsunempfindlichkeit,
- anamnestisch eitriges Sekretion aus der Nase.

Schwellungen im Sinusbereich, sichtbar eitriges Sekret (aus der Nase oder rhinoskopisch im Bereich des mittleren Nasenganges bzw. der mittleren Nasenmuschel), Schmerzen mit Verstärkung bei Vorbeugen des Kopfes, empfindliche Sinusdruckpunkte und Eiterstraße an der Rachenhinterwand sind

relativ spezifische Befunde. Weitere jedoch wenig spezifische Symptome sind Kopf- oder Ohrenschmerzen, Fieber, Foetor, Erschöpfung, Zahnschmerzen, Husten.

Um Patienten zu identifizieren, die am ehesten von einer Antibiotikatherapie profitieren, kann die Bestimmung von **BSG und/oder C-reaktivem Protein** und der **Schmerzintensität** (Skala 1–5) initial oder im Verlauf sehr sinnvoll sein (98).

### Antibiotikatherapie

Es gibt mehrere plazebokontrollierte Studien und darauf basierende Metaanalysen bzw. systematische Reviews zur Antibiotikatherapie bei akuter Rhinosinusitis (99–105). Sie zeigen teilweise keinen oder einen geringen bis mäßigen Effekt auf die Zeit bis zum Abklingen der Symptome, aber vermehrt unerwünschte Wirkungen, so dass eine routinemäßige Anwendung von Antibiotika bei jedem Patienten mit akuter Rhinosinusitis weder plausibel noch nach Studienlage zu rechtfertigen ist. Ein Einfluss der Antibiotika auf die Häufigkeit von Komplikationen konnte in den zumeist im ambulanten Bereich durchgeführten Studien nicht gezeigt werden (102;106). Die vorliegenden Daten schließen jedoch besondere Vorteile einer Antibiotikagabe bei bestimmten Patientengruppen nicht aus (107). Nach der Metaanalyse von Young und Kollegen zeigt die Gabe von Antibiotika Vorteile gegenüber Zuwarten speziell bei Patienten mit einer Eiterstraße an der Rachenhinterwand (104). Auch andere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Infektion am ehesten von einer Antibiotikagabe profitieren können (102;103;108).

Eine Indikation für die Antibiotikagabe ergibt sich aus der Schwere der Erkrankung bzw. aus Hinweisen darauf, dass es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine bakterielle Sinusitis handelt. Starke Kopfschmerzen, Rötung und Schwellung über den Nasennebenhöhlen, Lethargie, hohes Fieber, Protrusio bulbi sind Hinweise auf eine schwere, bereits fortgeschrittene Er-

krankung mit eventuellen Komplikationen. Dies stellt eine Indikation für Antibiotika und für eine umgehende HNO-fachärztliche Beurteilung dar.

Andere Hinweise für eine bakterielle Genese und Indikator dafür, dass eine Antibiotikatherapie nützlich sein kann, sind sichtbare Eiterstraßen an der Rachenhinterwand zusammen mit einer höheren Schmerzintensität ( $> 3$ ) (104; 108). Dies scheint unabhängig von der Zeit seit Beschwerdebeginn zu sein. Ein erhöhtes CRP (ersatzweise erhöhte BSG) und Fieber haben ebenfalls einen (geringeren bzw. weniger gut abgesicherten) prognostischen Wert für die Wirksamkeit von Antibiotika (108;109). Als CRP-Schwellenwert wurde 10 mg/l vorgeschlagen (98); 20 mg/l als Schwellenwert sind wahrscheinlich noch ausreichend sensitiv, jedoch spezifischer (110). Bei Patienten, bei denen initial oder im Verlauf eine solche Symptom-/Befundkonstellation vorliegt, ist wahrscheinlich eine schnellere Rückbildung der Beschwerden mit Antibiotika erreichbar (Abbildung 2). Auch Beschwerdepersistenz über mehr als zehn Tage oder deutliche Beschwerdeverschlimmerung nach fünf bis sieben Tagen wird verschiedentlich als Indikation zur Antibiotikatherapie gesehen (99;111;112). Großzügig soll-

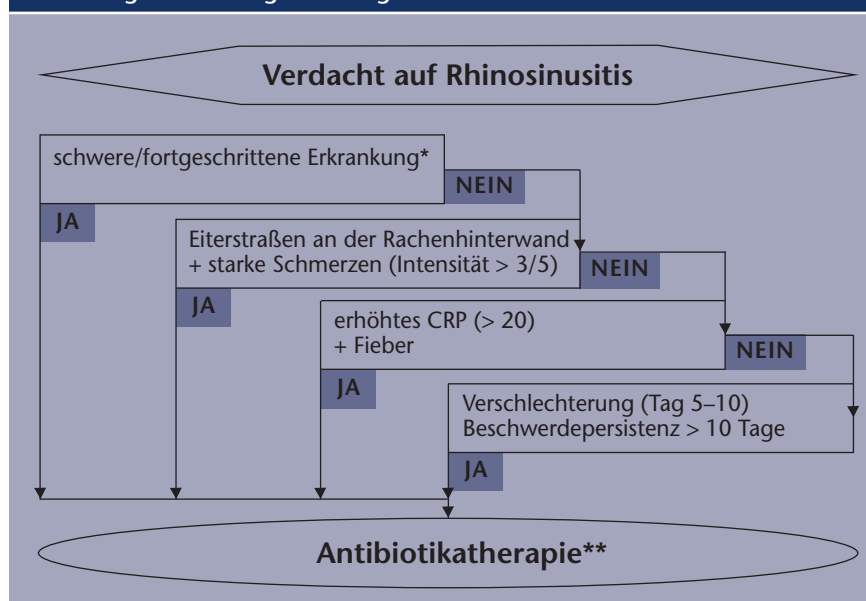
te die Indikation zur antibiotischen Therapie bei Kindern unter zwei Jahren, mit hohem Fieber oder mit Risikofaktoren wie Immundefizienz gestellt werden.

**Mittel der Wahl** ist (bei Patienten ohne Antibiotikavorbehandlung) Amoxicillin, da Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* in Deutschland in der Mehrheit empfindlich sind. Bei Unverträglichkeit sind Makrolide (oder Doxycyclin bei Erwachsenen) und Oralcephalosporine (z. B. Cefaclor, Cefuroximaxetil oder Cefpodoximproxitil) mögliche Alternativen (Tabelle 4). Die empfohlene Therapiedauer beträgt fünf bis sieben Tage. Eine adäquate Eskalation der Antibiotikatherapie bei Vorbehandlung mit Amoxicillin oder Makroliden und fehlendem Ansprechen stellt wahrscheinlich Amoxicillin/Clavulansäure dar. Die Studienlage hierzu ist jedoch begrenzt. Eine klare Aussage zur Bevorzugung bestimmter Antibiotika(-klassen) als Reservemittel ist nicht möglich (99). Bei schwerer, bereits fortgeschrittener Erkrankung wird eine initiale Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure empfohlen.

### Symptomatische Therapie

**Schleimhautabschwellende Nasentropfen** oder Nasensprays (z. B. Xylo-metazolin) können in einigen Fällen

Abbildung 2: Vorschlag zum Vorgehen bei akuter Rhinosinusitis



\* bei schwerer/fortgeschrittener Erkrankung HNO-fachärztliche Mitbehandlung.

\*\* Amoxicillin (oral) für 5 (–7) Tage ist die Therapie der Wahl, bei schwerer/fortgeschrittener Erkrankung sollte eine initiale Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure erwogen werden.

**Tabelle 4: Mittel der Wahl und Alternativen mit Dosierung für (erwachsene) Patienten mit hochgradigem Verdacht auf bakterielle akute Rhinosinusitis**

Substanzen	Dosierung (pro Tag)	Therapiedauer	Wichtige UAW und IA <sup>§</sup>
<b>Mittel der Wahl</b>			
Amoxicillin	≥ 70 kg: 3 x 1000 mg < 70 kg: 3 x 750 mg	5(-7) Tage	UAW: allergische Reaktionen, Magen-Darm-Störungen, Leberenzymerrhöhung, Exanthem
<b>Alternativen bei Unverträglichkeit</b>			
Doxycyclin	1 x 200 mg initial, dann ≥ 70 kg: 1 x 200 mg < 70 kg: 1 x 100 mg	5(-7) Tage	UAW: Überempfindlichkeitsreaktionen, gastrointestinale Störungen, Phototoxizität; Dentinverfärbung oder Schmelzdefekte falls Anwendung in Schwangerschaft, Stillzeit oder im Kindesalter bis acht Jahre  IA: Antazida (auch kalzium- und magnesiumreiche Nahrung) vermindern Resorption und Wirkung von <i>Tetracyclinen</i> (pk). Eisengabe führt zur wechselseitigen Resorptionshemmung (pk). <i>Carbamazepin</i> kann die Wirkung (insbesondere von Doxycyclin) beeinträchtigen (pk).
Cefaclor	≥ 70 kg: 3 x 1000 mg < 70 kg: 3 x 750 mg	5(-7) Tage	UAW: Überempfindlichkeitsreaktionen, gastrointestinale Störungen, Beeinflussung der Leberfunktion
Cefuroximaxetil	≥ 70 kg: 3 x 500 mg < 70 kg: 2 x 500 mg	5(-7) Tage	
Azithromycin	1 x 500 mg	3 Tage	UAW: Überempfindlichkeitsreaktionen, Tinnitus, selten Lebersversagen, gastrointestinale Beschwerden; Herzrhythmusstörungen  IA: Enzymhemmung einiger Makrolide kann zu toxischen Konzentrationen von <i>Theophyllin</i> , <i>Terfenadin</i> , <i>Ciclosporin</i> , <i>Carbamazepin</i> und Statinen führen (pk).
Clarithromycin	2 x 500 mg	5(-7) Tage	
Roxithromycin	1 x 300 mg	5(-7) Tage	
<b>Bei fehlendem Ansprechen geeignetes Mittel zur Eskalation</b>			
Amoxicillin/ Clavulansäure	≥ 70 kg: 3 x 875/125 mg < 70 kg: 2 x 875/125 mg	7(-10) Tage	UAW: allergische Reaktionen, Magen-Darm-Störungen, Leberenzymerrhöhung, Exanthem, sehr selten schwere cholestatische Leberschädigung

§ Für zahlreiche Antibiotika existieren Fallberichte über eine Beeinträchtigung der Sicherheit der empfängnisverhütenden Wirkung hormonaler Kontrazeptiva. Als gesichert ist eine solche Interaktion nicht anzusehen (Ausnahme Rifampicin infolge seiner enzyminduzierenden Wirkung). Da die Fachinformationen von zahlreichen Antibiotikapräparaten Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der Wirkung von Kontrazeptiva enthalten, ist eine Beachtung aus Haftungsgründen empfehlenswert.



Beschwerdelinderung bringen. Plazebo-kontrollierte Studien zu klinischen Endpunkten bei Rhinosinusitis liegen nicht vor (113;114). Ihre Anwendungsdauer sollte wegen möglicher Schleimhautschädigung bei längerer bzw. intensiver Anwendung sieben Tage nicht überschreiten. Es sollen konservierungsmittelfreie Präparate zur Anwendung kommen. Das systemisch verabreichbare Sympathikomimetikum Pseudoephedrin (in vielen Schnupfen- und Allergiemitteln enthalten) sollte bei akuter Rhinosinusitis nicht primär verwendet werden.

Befundabhängig sind **Analgetika/Antipyretika** (z. B. Ibuprofen) sinnvoll, obwohl die Datenlage zu deren Anwendung bei Atemwegsinfektionen spärlich ist (40;41;43).

Die begrenzten Daten zu **steroidhaltigen Nasensprays** bei akuter Rhinosinusitis weisen darauf hin, dass diese wahrscheinlich nur bei allergischer Mitverursachung sinnvoll sind (115–117) bzw. eine sehr geringe Wirkung auf Symptombesserung nur bei längerer Anwendung entfalten (118).

**Nasenspülungen/Nasensprays** mit physiologischer/hypertoner Kochsalzlösung sollen den Heilungsprozess unterstützen; positive Daten finden sich jedoch nur bei häufig rekurrender bzw. chronischer Sinusitis (114;119).

Positive Wirkungen wurden von **Kopfdampfbädern** berichtet. Sole-Inhalationen scheinen keinen messbaren Effekt zu haben. Belege hierzu fehlen (114). Auch bezüglich einer Empfehlung zur Inhalation ätherischer Öle gibt es keine ausreichende Studienlage, bei jungen Kindern sollten sie wegen des Risikos von Laryngospasmus nicht verwendet werden.

In der Annahme einer heilungsfördernden Wirkung wurden **Phytotherapeutika** in verschiedenen Studien untersucht. Die beschriebenen Effekte sind klein. Die methodische Qualität und/oder Unabhängigkeit vieler Studien sind gering oder sehr schwer beurteilbar. In klinischen Studien mehr oder weniger zuverlässig untersucht wurden Bromelain, Cineol (Inhaltsstoff von Eukalyptusöl), Echinacin, Gentiana-Extrakte/Enzianwurzel (zum Teil in Kombination mit multiplen an-

deren Inhaltsstoffen wie in Sinupret®), Myrtol und Umckaloabo® (Pelargonium sidoides) (120–124). Untersuchungen mit der Indikation „common cold“ zur therapeutischen Wirkung von Phytotherapeutika, Knoblauch, Vitamin C und Zink haben zu ähnlichen, schwer interpretierbaren und insgesamt wenig überzeugenden Resultaten geführt (125–133). Die insgesamt unklare Beleglage sollte gemeinsam mit dem Potenzial für insbesondere allergische Nebenwirkungen oder Interaktionen (111;134) Anlass für eine sehr zurückhaltende Verordnung sein.

### Zusammenfassende Empfehlung

- Eine routinemäßige Verordnung von **Antibiotika** bei akuter Rhinosinusitis ist nicht gerechtfertigt. Eine Verordnung sollte bei hoher Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Verursachung, schwerer Beeinträchtigung oder drohenden Komplikationen in Betracht gezogen werden.
- Zur **symptomatischen Behandlung** können befundabhängig Analgetika/Antirheumatika (Ibuprofen, Paracetamol), kurzfristig auch abschwellende Nasentropfen, bei allergischer Mitverursachung auch intranasale Kortikosteroide gegeben werden.

### (Pseudo-)Krupp

Die Abgrenzung des „echten Croup“ bei Kehlkopfdiphtherie vom „falschen (Pseudo-)Krupp“ bei viraler Laryngitis ist nach Meinung vieler Kollegen heute nicht mehr zeitgemäß. Stattdessen haben sich die Bezeichnungen Krupp-Syndrom, akute stenosierende Laryngitis oder einfach Krupp eingebürgert. Das typische Erregerspektrum umfasst Parainfluenza-, Influenza-, RS-, Rhino-, Adeno-, Metapneumo- und Coronaviren oder gelegentlich auch Masern, Windpocken, Herpes simplex oder EBV. Pathophysiologisch liegt eine akute Schleimhautschwellung mit vorwiegend subglottischer Lokalisation vor, welche auch die Stimmbänder und die obere Luftröhre betreffen kann (135–137). Begünstigende, aber keine auslösenden Faktoren sind Luftschadstoffe (insbesondere Passivrauchen)

und Witterungseinflüsse mit einem Erkrankungsgipfel in feuchtkalten Monaten. Das Krankheitsbild wird sehr selten bei Erwachsenen beobachtet (138), die hauptsächlich betroffene Altersgruppe sind Kinder zwischen sechs Monaten und drei Jahren.

Die typische Symptomatik besteht aus der Trias von Luftnot, bellendem Husten und hörbar erschwelter Einatmung (Stridor), welche oft in der ersten Nachthälfte abrupt einsetzt und mit Heiserkeit einhergeht. Der Übergang in ein lebensbedrohliches Krankheitsbild zunächst mit starker inspiratorischer Dyspnoe mit sichtbaren Einziehungen, Tachykardie, Agitation und Erstickenangst und dann Apathie, Blässe und Zyanose als Zeichen der Ateminsuffizienz ist jederzeit möglich und nicht vorhersehbar, wenn auch selten.

**Differenzialdiagnostisch** wichtig sind einerseits die supraglottische Laryngitis und deren Sonderform, die Epiglottitis. Für eine akute Epiglottitis spricht ein ausgeprägter inspiratorischer Stridor, kloßige Sprache und Speichelfluss im Zusammenhang mit hohem Fieber und sehr stark reduziertem Allgemeinzustand. Seit Einführung der HiB-Impfung ist die Epiglottitis jedoch extrem selten geworden. Ferner kommt es beim sogenannten „spasmodischen Krupp“ zu rezidivierenden Attacken ohne Zeichen einer Atemwegsinfektion, ursächlich wird eine Hyperreagibilität der Schleimhaut eventuell im Rahmen einer atopischen Erkrankung diskutiert. Bei häufigen rezidivierenden Krupp-Anfällen auch außerhalb des typischen Alters, persistierendem oder biphasischem Stridor muss auch an andere Ursachen wie angeborene Fehlbildung, Laryngo- oder Tracheomalazie, subglottisches Hämangiom oder Fremdkörper gedacht und eine endoskopische Diagnostik veranlasst werden.

### Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf Anamnese und klinischen Befund; eine Erregerdiagnostik ist in der Regel nicht nötig.

## Therapie

**↑↑** Für die Behandlung des Pseudokrupps sind systemische Glukokortikosteroide (Prednisolon 1–2 mg/kg oder Dexamethason in äquivalenter Dosis [0,15 mg/kg]) die Therapeutika der Wahl (139;140).

Diese können oral (Tabletten, Saft), rektal (Suppositorium mit niedrigerer Resorptionsrate) oder parenteral verabreicht werden, meistens genügt eine Einzeldosis. Die inhalative Steroidapplikation (Budesonid- oder Beclomethason-Lösung via Feuchtvernebler) ist eine Alternative bei leichteren Formen, geht jedoch mit höheren Kooperationsanforderungen an das Kind, Behandlungszeiten und Medikamentenkosten einher. Bei schweren Fällen mit Ruhestidor oder deutlicher Luftnot ist die Inhalation von Adrenalin indiziert, die Wirkung setzt innerhalb weniger Minuten ein und hält ein bis zwei Stunden an (135;141). Daher ist eine stationäre Einweisung bei diesen Patienten immer zu erwägen.

### Weitere Maßnahmen

Entscheidende Bedeutung hat die Beruhigung von Kind und Bezugsperson durch Sitzen auf dem Schoß, ruhiges Erläutern der Versorgungsschritte und Vermeidung einer forcierten Racheninspektion mit dem Spatel. Obwohl häufig empfohlen, zeigt die Zufuhr speziell **befeuchteter kalter oder warmer Luft** keine gesicherte Wirksamkeit (135;142;143). Auch für die Anwendung von **Antitussiva, kurzwirkenden Beta-2-Agonisten** oder **Antibiotika** finden sich keine Belege (135;142). **Analgetika/Antipyretika** können befundabhängig, z. B. bei Fieber erwogen werden, obgleich auch hierzu keine sicheren Daten vorliegen (135). Eine Sauerstofftherapie ist bei nachgewiesener Hypoxämie erforderlich.

## II. Akute tiefe Atemwegsinfektionen

### Akute Bronchitis

Wie bei den anderen Formen der akuten oberen Atemwegsinfektion handelt

es sich um eine häufige, in den meisten Fällen durch virale Erreger verursachte Erkrankung, die selbstlimitierend ist und nur ausnahmsweise Komplikationen verursacht. Die Häufigkeit ist erheblich. In den Wintermonaten kann die Inzidenz rasch auf Werte um 100/100.000 pro Woche ansteigen (144–146). Die akute Bronchitis ist neben der Rhinosinusitis in vielen Ländern hauptverantwortlich für einen inadäquat hohen Antibiotikaverbrauch im ambulanten Bereich. Die Verordnungsraten schwanken international zwischen < 30 % bis > 60 % (147–152). In Deutschland rechnet man nach groben Schätzungen mit einem Verbesserungspotenzial von rund 30–40 % (Reduktion unnötiger Antibiotikaverschreibungen bei akuter Bronchitis) allein durch eine bessere Arzt-Patienten-Kommunikation (148).

Problematisch ist vor allem die Abgrenzung zu einer beginnenden Pneumonie, die besonders bei älteren Menschen aufgrund der Symptome und klinischen Befunde alleine sehr schwierig sein kann. Zeitweilig besteht gleichzeitig eine Pharyngitis und Rhinosinusitis, im Kindesalter tritt die akute Bronchitis selten isoliert, sondern meist im Rahmen unkomplizierter Atemwegsinfektionen auf.

Sonderformen bzw. **differenzialdiagnostisch** bedeutsam sind:

- akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis/COPD (siehe unten),
- Bronchiolitis (bei Säuglingen) und obstruktive Bronchitis bei Säuglingen und Kleinkindern mit expiratorischem Giemen, Brummen, Luftnot und möglicher Ateminsuffizienz,
- Pertussis (siehe unten).

Auch die Influenza geht in der Regel mit einer (Tracheo-)Bronchitis einher. Meist sind hier weitere Schleimhäute (vor allem Konjunktivitis) betroffen, und die Allgemeinsymptome sind stärker (Fieber, Muskel- und Gliederschmerzen, Abgeschlagenheit).

### Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf Anamnese und körperlichen Untersuchungsbefund. In unklaren Fällen kann eine Röntgenuntersuchung des Thorax

in zwei Ebenen im Stehen dazu beitragen, eine Pneumonie auszuschließen. Die Messung der Atemfrequenz und ggf. der transkutanen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie hilft bei schwereren Fällen und schweren Grunderkrankungen, eine beginnende respiratorische Insuffizienz zu erkennen. **Mikrobiologische und serologische Untersuchungen** sind im ambulanten Bereich in der Regel **nicht** indiziert. Es ist unsicher, inwieweit Patienten mit erhöhten Werten von Leukozyten (**Blutbild**), **C-reaktivem Protein** oder **BSG** diejenigen sind, die von einer Antibiotikatherapie profitieren, so dass die Indikation zu diesen Laboruntersuchungen in erster Linie zum Ausschluss schwerer Infektionen vernünftig scheint, aber ungesichert bleibt.

Eine im Vergleich zu sonstigen Entzündungsparametern und/oder klinischen Kriterien bessere Prädiktion des Nutzens von Antibiotika gelingt unter stationären Bedingungen mit **Procalcitonin** (153;154). Die Indikation zu einer Antibiotikabehandlung ist primär eine klinische Entscheidung. Sie kann aber modifiziert werden in Kenntnis der aktuellen Procalcitonin-Konzentration im Serum. Eine Antibiotikatherapie scheint bei einem Procalcitonin-Wert unterhalb von 0,25 ng/ml nicht indiziert. Es liegen nur sehr wenige Studien aus dem ambulanten Bereich vor, die aber auf eine deutliche Senkung der Verschreibungsrate von Antibiotika ohne negative Beeinflussung des Heilungsverlaufes hinweisen (153;155). Studien, die eine Kosten-Nutzen-Bewertung erlauben, stehen noch aus.

### Antibiotikatherapie

**↑↑** Plazebokontrollierte Studien, deren Metaanalysen und systematische Reviews sowie evidenzbasierte Leitlinien zur Anwendung von Antibiotika bei akuter Bronchitis zeigen nur einen geringen Effekt auf die Zeit bis zum Abklingen der Symptome (je nach Symptom maximal ein halber Tag Verkürzung der Symptombdauer), der bei älteren Menschen stärker ausgeprägt zu sein scheint (37;156–162). Auch Studien, die Lebensqualität als Endpunkt anstelle „Besserung“ oder „Heilung“ untersucht haben, haben



keinen Nutzen von Antibiotika beispielsweise gegenüber niedrig dosiertem Vitamin C beobachten können (163).

Eine Anwendung von Antibiotika bei akuter Bronchitis ist daher weder plausibel noch nach Studienlage gerechtfertigt. Eine Indikation kann sich in Einzelfällen allenfalls daher ergeben, dass es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit doch um eine beginnende Pneumonie handelt, worauf möglicherweise auch die oben erwähnte etwas ausgeprägtere Wirkung bei älteren Menschen hinweist. Dies bedingt eine kurzfristige Verlaufsbeurteilung und gegebenenfalls das Anfertigen eines Röntgenbildes der Lunge. Die Sputumfarbe (außerhalb AECOPD, siehe dort) gelb/gelbgrünlich versus weißlich/klar ist diagnostisch und differentialtherapeutisch nicht verwertbar (164). Vorsicht ist bei Kindern mit Vorliegen einer schweren Grundkrankheit, mit Fieber über mehr als drei Tage oder laborchemischen Hinweisen auf eine bakterielle Infektion geboten; bei ihnen sollte eine Antibiotikatherapie mit Amoxicillin erwogen werden.

### Symptomatische Therapie

- Befundabhängig kann die Gabe von **Analgetika/Antipyretika** (z. B. Ibuprofen, bei Kindern gegebenenfalls auch Paracetamol) erwogen werden (zur Datenlage siehe Abschnitt „Akute Rhinosinusitis“).
- Zur obstruktiven Bronchitis im Säuglings- und Kleinkindalter gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. Meist wird das Ansprechen auf die Inhalation eines kurzwirksamen Bronchodilatators (z. B. Salbutamol, evtl. in Kombination mit Ipratropiumbromid) klinisch überprüft, in schwereren Fällen kommen systemische Steroide zur Anwendung (Substanzen und Dosierung siehe Abschnitt „(Pseudo-)Krupp“) (165).
- Bei quälendem unproduktiven Reizhusten kann eine Linderung mit **Antitussiva** versucht werden, obgleich auch für diese Wirkstoffe inklusive entsprechend verwendeter

Opiate keine sichere Evidenz vorliegt (160;161;166–171).

- Chemisch definierte oder phytotherapeutische **Expektoranzien** sollen entweder durch Erhöhung des Sekretflusses (Sekretolytika) oder über eine Verminderung der Sekretviskosität wirken. Obwohl hier häufig verabreicht, liegt bei der akuten viralen Bronchitis in der Regel keine Sekretretention vor, die mit diesen Mitteln plausibel behoben werden könnte (168). Zudem liegt für Expektoranzien insgesamt kein hinreichender Nachweis für klinisch relevante Wirkungen bei akuter Bronchitis vor (161;166–168;171;172). Eine Empfehlung kann daher für diese Indikation nicht ausgesprochen werden (144). Eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr führt bei normalem Hydratationszustand nicht zur Vermehrung des Sekretvolumens (168), Belege für eine günstige Wirkung einer Flüssigkeitszufuhr fehlen (173).
- **Wasserdampfinhalationen** haben keine gesicherte Wirkung (126;174).
- Ein **Rauchstopp** sollte dringlich empfohlen und Hilfestellung zur Entwöhnung angeboten werden (175).

Die Datenlage zu anderen Therapien ist unzureichend, um eine klare Empfehlung zu geben. Hierzu zählen z. B. Efeuextrakt, Thymianextrakt bzw. Auszüge aus Thymiankraut und Primelwurzel, Echinacea, Umckaloabo®, chinesische Kräutermischungen, Vitamin C, Zink, Bakterienlysate oder Kuhcolostrumpulver als Immunstimulans, topisch angewendete Adstringentien, Gurgelwässer, Lutschtabletten, Antiseptika, Lokalanästhetika, ätherische Öle etc. (124–131;176;177).

### Zusammenfassende Empfehlung

- Die akute Bronchitis ist keine Indikation für die regelhafte Gabe von **Antibiotika**.
- Zur symptomatischen Therapie können befundabhängig **Analgetika/Antipyretika** (Ibuprofen, Paracetamol), Bronchodilatatoren oder **Antitussiva** eingesetzt werden.

### Bronchiolitis

Bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren kommt eine besondere Form der unteren Atemwegsinfektion mit hochgradiger Obstruktion der peripheren Bronchien und Bronchiolen durch entzündliche Schwellung und Sekretretention vor. Sie ist durch rasche klinische Verschlechterung im Rahmen einer zunächst banalen oberen Atemwegsinfektion geprägt durch unproduktiven Husten, Tachypnoe, Dyspnoe und erschwelter Nahrungsaufnahme. Die betroffenen Säuglinge zeigen Nasenflügel, thorakale Einziehungen, Blässe/Zyanose und auskultatorisch ein leises Atemgeräusch, inspiratorisches Knistern und verlängerte Expiration. Ätiologisch sind vor allem RS-Viren bedeutsam, ferner Parainfluenza-, Influenza-, Adeno-, Boca- und Metapneumoviren.

### Diagnostik

Bei stationär aufgenommenen Patienten sollte eine Erregerdiagnostik (PCR aus Rachenspülwasser oder nasopharyngealem Sekret) zur Klärung von Ätiologie und Infektionsschutzmaßnahmen durchgeführt werden, im ambulanten Bereich ist sie in der Regel nicht erforderlich.

### Antibiotikatherapie

Die Gabe von Antibiotika ist aufgrund der viralen Genese der Bronchiolitis primär nicht indiziert.

### Symptomatische Therapie

Als effektiv und sicher haben sich abschwellende Nasentropfen bei behinderter Nasenatmung und Trinkschwäche sowie Sauerstoffzufuhr bei Hypoxie erwiesen. Für die Wirksamkeit von Kortikosteroiden, Betamimetika, Sekretolytika oder Leukotrien-Antagonisten liegt keine ausreichende Evidenz vor. Eine inhalative Therapie mit Adrenalin oder hypertoner Kochsalzlösung kann unter engmaschiger Überwachung bei stationären Patienten versucht werden (178–180). Junge Säuglinge und ehemalige Frühgeborene sind durch Apnoen gefährdet und bedürfen entsprechender Monitorüberwachung in der Akutphase.

## Prophylaxe

Die größte Bedeutung kommt Hygienemaßnahmen bei RS-Viren-positiven Kindern zu. Diese sollten kohortiert und in Gruppenpflege mit strikter Händedesinfektion versorgt werden. Zur passiven Immunprophylaxe steht der monoklonale Antikörper Palivizumab zur Verfügung, der bei Kindern mit erhöhtem Risiko für schweren Erkrankungsverlauf und Hospitalisation angewendet werden soll.

## Keuchhusten (Pertussis)

Pertussis ist eine nicht auf Säuglinge und Kleinkinder beschränkte Atemwegsinfektion, die bei Säuglingen tödlich enden, jedoch auch bei Jugendlichen und Erwachsenen in bis zu einem Viertel der Fälle zu Komplikationen führen kann. **Häufigkeit:** Bis zu 10 % der Erwachsenen mit Husten > 1 Woche können an Keuchhusten leiden (181). Es scheint alle drei bis vier Jahre eine Krankheitshäufung zu geben. Durch die Impfung ist es zu einer Verschiebung der Erkrankung ins Jugendlichen- und Erwachsenenalter gekommen. Die Häufigkeit von Pertussis im Erwachsenenalter wird extrem unterschätzt. Sowohl die natürliche Infektion als auch die Impfung hinterlassen keine dauerhafte Immunität (182–184). Der **Erreger**, *Bordetella pertussis*, zählt zu den anspruchsvollen Erregern (erschwerete kulturelle Anzucht), ist jedoch bei direkter Übertragung mittels Atemwegssekreten hochansteckend. Infektionen mit *B. parapertussis* verursachen ein Pertussis-ähnliches (milderes) klinisches Bild. Sehr selten sind es andere Erreger wie z. B. Adenoviren, RS-Viren, humane Parainfluenzaviren, Influenzavirus Bb, *Mycoplasma pneumoniae* und Rhinoviren, die pertussiforme Symptome hervorrufen (185).

**Symptomatik:** Der Husten ist initial wenig charakteristisch, in der zweiten und dritten Krankheitswoche nehmen oft quälende, meist nächtliche Hustenattacken zu. Es besteht dann meist kein Fieber mehr. Die Hustenstöße erfolgen oft in Serie, gefolgt von inspiratorischem Ziehen, Hervorwürgen von zähem Schleim und anschließendem Erbrechen. Die Krank-

heitsdauer in diesem Stadium beträgt vier bis sechs Wochen. Über mehrere Wochen heilt die Infektion dann anschließend aus. Komplikationen können bei bis zu einem Viertel der Erwachsenen auftreten: Pneumonie, subkonjunktivale Einblutungen, Rippenfraktur, Krampfanfälle, Hernien, Gewichtsabnahme; bei Kindern auch Otitis media, bei Säuglingen Apnoe (185).

## Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf Anamnese und Befund. Jeder über zwei bis drei Wochen anhaltende Husten bei in den letzten Jahren nicht Geimpften sollte den Verdacht auf Pertussis lenken. Zur Erregersicherung kann *Bordetella*-DNA mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) bis ca. vier Wochen nach Hustenbeginn nachgewiesen werden. PCR-Positivität besteht auch nach antibiotischer Anbehandlung (ca. zwei bis drei Wochen) (186). Geeignetes Probenmaterial sind Nasopharyngealsekret bzw. tiefe Nasenabstriche. Die PCR-Sensitivität ist lebensaltersabhängig (gut bis sehr gut aufgrund hoher Keimzahlen nur bei Säuglingen). Die Kultur gelingt oft nur in der ersten Krankheitswoche. Serologische Tests, vor allem spezifische IgA-Antikörper können ebenfalls die Diagnose sichern helfen, allerdings sind sie wenig standardisiert.

## Impfung

Pertussis ist impfpräventabel. Die Impfung ist mittlerweile auch als Auffrischung (zusammen mit der nächstfälligen Tetanus/Diphtherie-Auffrischung) im Erwachsenenalter empfohlen. Im Zusammenhang mit Pertussishäufungen sollte auch bei vollständig geimpften Kindern und Jugendlichen mit engem Kontakt zu Erkrankten im Haushalt oder in Gemeinschaftseinrichtungen eine Auffrischung erwogen werden, wenn die letzte Impfung länger als fünf Jahre zurückliegt. Sofern in den letzten zehn Jahren keine Pertussisimpfung stattgefunden hat, sollen Frauen mit Kinderwunsch, enge Haushaltskontaktpersonen (Eltern, Geschwister) und Betreuer (z. B. Tagesmütter, Babysitter, gegebenenfalls Großeltern) möglichst

vier Wochen vor Geburt eines Kindes ebenfalls geimpft werden. Diese Impfempfehlung gilt auch für Personal im Gesundheitsdienst sowie in Gemeinschaftseinrichtungen (187).

## Antibiotikatherapie

↑ Eine Cochrane-Analyse von elf randomisierten kontrollierten Studien zeigt, dass eine **Antibiotikatherapie** der Pertussis erfolgreich die Erreger aus dem Nasopharynx eliminiert, aber den klinischen Verlauf der Erkrankung nicht beeinflusst (188). Hinweise, dass Antibiotika, frühzeitig in den ersten sieben bis zehn Tagen gegeben, die Erkrankung abmildern, scheinen nicht hinreichend gesichert (189–191). Makrolide sind die Standardtherapie der Pertussis (185;191). Sie können, innerhalb der ersten drei bis vier Wochen gegeben, die Erregerelimination beschleunigen und so eventuell die Infektionskette unterbrechen. Bei Erythromycin, Roxithromycin und Clarithromycin werden sieben Tage, bei Azithromycin drei Tage Behandlung empfohlen. Reservesubstanz ist Cotrimoxazol. Amoxicillin wirkt in vivo nicht ausreichend. Cephalosporine haben bereits in vitro eine zu geringe Aktivität.

Obwohl auch die Datenlage für eine **Postexpositionsprophylaxe** mittels Makroliden unzureichend ist (188), kann diese vor allem bei Gefahr der Ansteckung von ungeimpften Säuglingen und Kleinkindern im Einzelfall erwogen werden (185;191). Dabei wird die in der Therapie übliche Dosierung und Behandlungsdauer übernommen.

## Symptomatische Therapie

Zur symptomatischen Therapie können befundabhängig Analgetika/Antipyretika gegeben werden. Ein Versuch mit Antitussiva kann unternommen werden; meistens ist deren Wirkung jedoch gering. Auch für Salbutamol und Glukokortikosteroide sind Therapieversuche berichtet, jedoch in ihrer Wirkung umstritten (192).

## Zusammenfassende Empfehlung

- Makrolide sind Standardtherapeutika und bewirken die Elimination der Erreger, beeinflussen jedoch den klinischen Verlauf nicht signifikant.
- In Abhängigkeit von den vorherrschenden Befunden kann versucht werden, mit Analgetika/Antipyretika und/oder Antitussiva eine Besserung der Symptomatik herbeizuführen.

## Influenza

Influenza, die echte Grippe, wird verursacht von Influenza-A- und -B-Viren. Es zirkulieren verschiedene Varianten. Influenza-B-Viren treten nur beim Menschen auf, während Influenza A mit spezies-spezifischen Varianten im Tierreich verbreitet ist (vor allem Schweine; Hauptreservoir sind Wasservögel).

Meist handelt es sich um saisonale Erkrankungen, deren Erreger durch sogenannte Antigendrift von Jahr zu Jahr durch genomische Punktmutationen verändert sind. In den letzten Jahren zirkulierten in der menschlichen Bevölkerung die Influenzasubtypen A/H1N1, A/H3N2 sowie Influenza B. Die saisonalen Grippewellen treten in der kalten Jahreszeit weltweit auf. Die Ansteckungsfähigkeit ist sehr hoch.

Bei einem sogenannten Antigen-shift kommt es zur Bildung eines neuen Influenza(Hybrid-)virus, dessen Genom sich aus genetischen Segmenten verschiedener Influenza-A-Virussubtypen zusammensetzt. Das Schwein ist als „mixing vessel“ von dafür notwendigen Doppelinfectionen bekannt. Das aktuelle mexikanische bzw. neue sogenannte Schweinegrippe-Influenzavirus A/H1N1 ist ein durch (früheren) Antigen-shift und aktueller H1-Antigen-drift entstandenes neues pandemisches A/H1N1-Virus, gegen das in der menschlichen Bevölkerung nur geringe Immunität existiert – trotz saisonaler Influenza mit den bisherigen A/H1N1-Typen und früherer Influenza-Impfungen (193;194). Dieses neue pandemische A/H1N1(2009)-Virus hat die bis vor der Pandemie zirkulierenden A/H1N1-Viren wohl nahezu vollständig

verdrängt (195). Es scheint häufiger als frühere Varianten zu einer schweren Pneumonie führen zu können (196). Die sogenannte Vogelgrippe (Subtypen A/H5N1, A/H7N7 und A/H7N3) wurde bisher nur sporadisch, dann aber mit schwerem und oft letalem Verlauf, auf den Menschen übertragen (195).

Die Inkubationszeit der Influenza ist sehr kurz (zwei bis drei Tage). Ansteckungsfähigkeit besteht kurz vor (< 24 Stunden) bis etwa fünf Tage nach Beschwerdebeginn. Kleinkinder scheiden die Viren länger aus als Erwachsene. Komplikationen der Influenza sind Sinusitis, Otitis media und Tracheobronchitis, selten auch eine Pneumonie, bei A/H1N1 (2009) nicht selten als primäre beidseitige Viruspneumonie, sonst überwiegend als bakterielle Superinfektion mit A-Streptokokken, Pneumokokken oder *Staphylococcus aureus*. Bei Kindern kann die Gabe von Salizylaten zum Reye-Syndrom führen. Es gibt auch Berichte über die (seltene) Entwicklung von akutem Atemnotsyndrom (ARDS), chronischer Lungenerkrankung, Myokarditis und Enzephalitis (197;198).

## Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich auf Anamnese und Befund im Zusammenhang mit der aktuellen epidemiologischen Situation (Wintersaison, Krankheitshäufung; z. B. dokumentiert unter <http://influenza.rki.de>).

Die klinische Symptomatik entspricht einer plötzlichen Allgemeinerkrankung mit Fieber und Schüttelfrost oder Frösteln, Muskel- und Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Husten und Heiserkeit. Meist besteht zugleich eine Pharyngitis, oft auch eine Konjunktivitis. Bei Kindern kann auch eine Gastroenteritis auftreten (die bei Vogelgrippe sogar recht typisch ist). Die Sensitivität der klinischen Diagnose in der entsprechenden Jahreszeit liegt immerhin bei 40–70 %.

Eine Erregersicherung ist bei Krankheitshäufung im Einzelfall meist nicht nötig. Schnelltests zum Nachweis von Virusantigen im Nasen-/Rachenabstrich sind mäßig sensitiv und daher im individuellen Fall zur Ausschlussdia-

gnose nicht geeignet und nicht empfohlen. Die PCR aus dem Rachenabstrich ist die Labordiagnostik der Wahl und sollte bei allen schweren Fällen veranlasst werden. Antikörperdiagnostik wird nicht empfohlen. Die erst ab der zweiten Krankheitswoche auftretenden Serumantikörper können allerdings mit dem Hämagglutinationstest subtypen- und weitgehend auch variantenspezifisch die Diagnose nachträglich überprüfen und über den Immunstatus informieren. Üblicherweise wird Immunschutz ab einem Titerwert von 1:40 angenommen (194).

## Impfung

Die Schutzwirkung der Impfung gegen saisonale Influenza wird auf 40–80 % geschätzt – je nach Altersgruppe, Grunderkrankung und Endpunkt (klinisch oder virologisch diagnostizierte Influenza) fallen die Ergebnisse unterschiedlich aus. In einer früheren Metaanalyse, die 20 Kohortenstudien zwischen 1974 und 1992 umfasste, zeigte sich eine Schutzwirkung der Vakzine von 56 % für Atemwegserkrankungen, 53 % für Pneumonien, 50 % für die Krankenhausaufnahme und 68 % für einen tödlichen Ausgang (199). Eine Beobachtungsstudie aus Holland beschrieb eine Reduktion der Influenza-assoziierten Sterblichkeit um 20 % nach erfolgreicher Implementierung einer nationalen Impfkampagne (200). Spätere Analysen, die in die Bewertung nicht nur Beobachtungsstudien, sondern auch randomisierte oder quasirandomisierte Studien einbezogen, kommen nur teilweise zu ähnlichen Ergebnissen (201–205). Boostereffekte bei wiederholter Impfung sind bekannt (206), aber in vielen Studien zur Schutzwirkung nicht berücksichtigt. Die Evidenz für eine Reduktion der Mortalität aus kontrollierten Studien, insbesondere bei älteren Menschen, bleibt daher sehr begrenzt (207–212).

**Unerwünschte Wirkungen:** Abgesehen von speziellen Risiken (213) gilt die Impfung bei Beachtung der bekannten Kontraindikationen als gut verträglich. Sie ist – wie auch die natürliche Influenza-Infektion – in sehr seltenen Fällen mit der Auslösung eines

Guillain-Barré-Syndroms assoziiert worden (214–216). Die Schätzungen zur Häufigkeit schwanken zwischen 0,17 Fälle pro 100.000 Impflinge (1993–1994) und 0,04 Fälle pro 100.000 Impflinge (2002–2003) (215). Inwieweit bestimmte Influenzavakzinen über unterschiedliche Fähigkeiten, Anti-Gangliosid-Antikörper (Anti-GM1) zu induzieren, solche Komplikationen verursachen, ist noch nicht abschließend beurteilbar (217). Es gibt auch Vermutungen, dass die Influenza-Impfung protektiv sein könnte (218).


Von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut wird die jährliche Impfung gegen saisonale Grippe für folgende Personengruppen empfohlen (219):

- Personen über 60 Jahre,
- Kinder, Jugendliche und Erwachsene (auch Schwangere) mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (z. B. Asthma, chronische Herz-, Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, angeborene oder erworbene Immundefekte) sowie Bewohner von Alters- oder Pflegeheimen,
- gesunde Schwangere ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel, bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens ab 1. Trimenon,
- Personen mit erhöhter Exposition (z. B. medizinisches Personal) sowie Personen, die als mögliche Infektionsquelle für von ihnen betreute ungeimpfte Risikopersonen fungieren können.

## Therapie mit Neuraminidaseinhibitoren

Für die Therapie der Influenza stehen drei antivirale Substanzen zur Verfügung: Amantadin, Zanamivir und Oseltamivir. Da Amantadin aufgrund seiner begrenzten Wirksamkeit (nur Influenzavirus A), raschen Resistenzentwicklung und Toxizität (vor allem im Bereich des ZNS) bereits in der vorangegangenen Auflage dieser Therapieempfehlungen nicht mehr empfohlen wurde, wird hierauf nicht weiter einge-

gangen. Bei Auftreten von Influenza in der Bevölkerung sind die **Neuraminidaseinhibitoren** Oseltamivir und Zanamivir in Deutschland zugelassen für die Therapie der Influenza A und B, die Postexpositionsprophylaxe bei Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall und in bestimmten Ausnahmen auch für die saisonale Prophylaxe (220;221). In Deutschland ist für die Therapie bei Kindern ab fünf Jahren Zanamivir und ab einem Jahr Oseltamivir zugelassen.

 Für die **Therapie der Influenza** mit Zanamivir (inhalativ) und Oseltamivir (oral) konnte in mehreren plazebokontrollierten Studien und deren Metaanalysen bzw. systematischen Reviews eine Verkürzung der Krankheitstage um 0,5 bis 1,5 Tage belegt werden, vorausgesetzt, dass diese rechtzeitig innerhalb von 24–48 Stunden nach Beginn der Symptomatik eingenommen wurden (222–228). Eine Reduktion von Komplikationen oder der Mortalität konnte bislang nicht anhand der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit entsprechenden klinischen Endpunkten gesichert werden (222–228). Der Beleg einer Reduktion des Antibiotikaverbrauchs wird dabei nicht als sicherer Indikator für eine Komplikationsverminderung angesehen (224;225).

Bei der fraglichen klinischen Relevanz einer Verkürzung um 0,5 bis 1,5 Krankheitstage wird eine generelle Verschreibung von Neuraminidaseinhibitoren in therapeutischer Indikation nicht als gerechtfertigt angesehen (162;222;223;225;229). NICE empfiehlt daher die Behandlung mit Neuraminidaseinhibitoren im Erkrankungsfall nur bei Risikopatienten mit chronischen Erkrankungen der Atemwege (Asthma, COPD), des Herzens, der Niere, Leber, des Nervensystems und bei Diabetes mellitus sowie älteren (> 65 Jahre) oder immunsupprimierten Patienten, wenn gleichzeitig die Influenza in der umgebenden Bevölkerung zirkuliert. Für Kinder und Jugendliche werden Erregerdiagnostik und antivirale Therapie (Oseltamivir 2 x 2–3 mg/kg) nur bei schwerer Erkrankung (Pneumonie, Hospitalisation,

extrapulmonale Manifestation), hoher gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens oder Immundefizienz und möglichst mit Therapiebeginn innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptomatik empfohlen (230).

Obwohl die Behandlung bis spätestens 48 Stunden nach Symptombeginn eingeleitet werden soll, kann bei einer sehr schweren Influenza die Gabe einer der Substanzen im Einzelfall auch nach diesem Zeitfenster erwogen werden. Die Therapiedauer beträgt fünf Tage. Resistenzen gegen Oseltamivir können auftreten und sich mit den Viren entsprechend rasch verbreiten; nach den bisherigen Befunden sind diese Viren in der Regel noch gegenüber Zanamivir empfindlich (231;232).

Hinsichtlich **unerwünschter Wirkungen** treten bei Gabe von Oseltamivir am häufigsten Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen auf. Es kann jedoch auch zu schweren dermalen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom) oder insbesondere bei Kindern zu schweren neuropsychiatrischen (Krampfanfälle, Halluzinationen, Delirium) Nebenwirkungen kommen. Unter dem inhalativ applizierten Zanamivir können sehr selten Bronchospasmen auftreten. Die zuvor genannten neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wurden auch unter Zanamivir berichtet (233). Zu Interaktionen liegen nur wenige Angaben vor (234). Clopidogrel vermindert die Wirksamkeit von Oseltamivir (235).

Hinsichtlich der **Chemoprophylaxe mit Neuraminidaseinhibitoren** kann zwischen saisonaler (präventive Verabreichung aufgrund des Zirkulierens von Influenza-Erkrankungen in der Bevölkerung) und postexpositioneller Prophylaxe (präventive Gabe bei engem Kontakt – gegebenenfalls im eigenen Haushalt – mit Influenza-Erkrankten) unterschieden werden. In einer umfangreichen Übersicht, die als Grundlage für die Empfehlungen von NICE diente (236;237), hat man die Evidenz als nur mäßig gut bewertet, nach der Neuraminidaseinhibitoren das Auftreten einer symptomatischen, laborbestätigten Influenza vermindern können. Zwar gibt es Hin-



weise auf eine Wirkung auch im Rahmen der Postexpositionsprophylaxe. Die Datenlage ist jedoch lückenhaft und erschwert eine sichere Beurteilung. NICE empfiehlt daher bei Zirkulation der Influenza in der Bevölkerung die prophylaktische Gabe von Neuraminidaseinhibitoren nur bei nicht geimpften Risikopersonen, die in engem Kontakt mit wahrscheinlich an Influenza Erkrankten stehen und zur rechtzeitigen Einnahme der Medikation in der Lage sind (237). Eine solche Empfehlung kann und muss je nach zirkulierendem Virustyp im Vergleich zur verfügbaren Impfung gegebenenfalls geändert und angepasst werden. Die Chemoprophylaxe ist der rechtzeitigen (Booster-)Impfung unterlegen.

### Symptomatische Therapie

Zur symptomatischen Therapie können befundabhängig Analgetika/Antipyretika und Antitussiva gegeben werden.

### Zusammenfassende Empfehlung

- Die saisonale Influenza-Impfung für ausgesuchte Personengruppen wird in Deutschland nach wie vor als eine kosteneffektive Präventionsmaßnahme empfohlen, auch wenn die Wirksamkeit bezüglich Krankenhausaufnahmen begrenzt und bezüglich Sterblichkeit unsicher ist.
- Neuraminidaseinhibitoren sind in der Therapie und Chemoprophylaxe antiviral aktiv; aufgrund begrenzter klinischer Wirksamkeit wird ihr Einsatz jedoch nur in ausgesuchten Fällen empfohlen.

### Akute Exazerbation einer COPD (AECOPD)

Unter akuter Exazerbation einer COPD (AECOPD) versteht man eine akute, über das normale Maß der täglichen Schwankungen hinausgehende Zunahme von Atemnot und/oder Auswurf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die eine Änderung der regelmäßigen Medikation erfordert (10;162;238). Die Patienten klagen über vermehrten Husten und thorakale Beklemmung, wesentlich ist jedoch die Zunahme der Luftnot. Die Atemwegsobstruktion

kann zunehmen. Nur selten tritt Fieber auf. Grad und Häufigkeit der lokalen Entzündung – unabhängig von einer Infektion – bestimmen ganz wesentlich die Prognose der COPD (239).

Etwa die Hälfte der Fälle von AECOPD – nach Einschätzung einiger Experten auch mehr – ist infektionsbedingt. Darunter wiederum sind es meist virale Infektionen (50–75 %), die die AECOPD auslösen. Die Infektion oder Superinfektion mit bakteriellen Erregern – oft Arten oder Varianten, mit denen der Patient bisher nicht kolonisiert war – kann ebenfalls eine AECOPD auslösen oder verschlimmern. In der Regel wird sie erkennbar durch eine Verfärbung des Sputums (gelb, gelbgrün) im Zusammenhang mit einer Anreicherung von Granulozyten im Auswurf (eitriges Sputum) (240). Diese sogenannte Typ-II-Exazerbation (nach der Einteilung von Stockley) meint eine AECOPD mit eitrigem Auswurf (Typ-I-Exazerbation: Zunahme der Atemnot, ggf. auch der Sputummenge, jedoch kein eitriges Sputum). Zu berücksichtigen ist die Unsicherheit der anamnestischen Angaben zu Sputumfarbe und eitrigem Charakter (152;241).

Je nach Stadium der COPD (GOLD-Einteilung nach vorbekannten spirometrischen FEV<sub>1</sub>-Werten in % des Sollwertes), Vorhandensein von Bronchiektasen, Krankheitsdauer und antibiotischer Vorbehandlung handelt es sich bei den bakteriellen Erregern um „klassische“ Atemwegsinfektionserreger (Pneumokokken, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*), um gramnegative Enterobakterien (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli* u.a.) oder um *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme, die die Atemwege dann auch chronisch kolonisieren können. Bei Patienten mit Exazerbation und vorbestehender FEV<sub>1</sub> > 50 % des Solls werden in der Regel Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* isoliert.

Es werden drei **Schweregrade** der Exazerbation unterschieden: leichte AECOPD (ambulante Therapie), mittelschwere AECOPD (Krankenhausbehandlung notwendig, jedoch ohne Indikation zur Intensivtherapie) und schwere AECOPD (Intensivtherapie

indiziert, schwere Atemnot mit fehlendem Ansprechen auf die Notfalltherapie, komatöser Zustand, persistierende Hypoxämie trotz Sauerstoffgabe, schwere progrediente Hyperkapnie, respiratorische Azidose, Kreislaufinsuffizienz).

Häufigkeit und Prognose der AECOPD werden beeinflusst von Patientenalter, Untergewicht, vorbestehender Ruhe- oder Belastungsdysspnoe (schwere COPD), vorbestehender Hyperkapnie, Vorliegen einer COPD-bedingten pulmonalarteriellen Hypertonie.

### Diagnostik

Die Diagnose stützt sich auf Anamnese und Befund. Die Patienten berichten über vermehrte Luftnot und vermehrten, auch verfärbten Auswurf. Sie können über Ermüdbarkeit und Schlafstörungen klagen und zeigen teilweise Bewusstseinsstörungen. Für eine schwere AECOPD sprechen unter anderem eine zentrale Zyanose, periphere Ödeme, der Einsatz der sogenannten „Atemhilfsmuskulatur“ bei der Inspiration oder hämodynamische Instabilität. Differentialdiagnostisch bedeutsam sind andere akute Lungenerkrankungen (Pneumonie, Pneumothorax, Lungenembolie) und Herzkrankheiten.

Je nach (vermutetem) Schweregrad der AECOPD sind Lungenfunktionsanalyse, Blutgasanalyse sowie Blutbild, EKG und eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen notwendig. Eine Sputumkultur (Fragestellung: bakterielle Erreger, Resistenztestung) wird bei Patienten mit schwerer AECOPD, bei Patienten mit häufigen AECOPD-Episoden (> 2 pro Jahr), oder bei Verdacht auf multiresistente Erreger empfohlen (112;162).

### Therapie

**Wichtigste Maßnahmen** bei AECOPD sind:

- Intensivierung der Therapie mit Bronchodilatoren (Beta-2-Sympathomimetikum, Anticholinergikum), gegebenenfalls Theophyllin (162; 238;242)
- systemische Glukokortikosteroidgabe (maximal für 14 Tage),

- Sauerstoffgabe, gegebenenfalls nichtinvasive Beatmung.

### Antibiotikatherapie

↑↑ Aus plazebokontrollierten Studien, größeren Kohortenstudien, Metaanalysen, systematischen Reviews und evidenzbasierten Leitlinien geht hervor, dass eine Antibiotikagabe bei schwerstkranken, intensivpflichtigen Patienten die Sterblichkeit reduzieren kann, die leichtgradige, ambulant zu behandelnde AECOPD hingegen keine generelle Indikation für Antibiotika darstellt (162;242–245).

Patienten mit leichtgradiger AECOPD und vorbestehendem COPD-Schweregrad nach GOLD I und II benötigen in aller Regel keine Antibiotikabehandlung. Patienten mit leichtgradiger AECOPD und vorbestehendem COPD-Schweregrad nach GOLD III und IV (FEV<sub>1</sub> 30–50 % des Sollwertes bzw. < 30 % des Sollwertes) sollten dann mit Antibiotika behandelt werden, wenn sie eine Typ-II-Exazerbation, d. h. Dyspnoe mit eitrigem Auswurf haben. Umstritten ist die Bedeutung von C-reaktivem Protein und Procalcitonin zur Vorhersage eines Nutzens einer Antibiotikatherapie bei AECOPD in der Praxis. Ein Procalcitonin-Wert von < 0,1 ng/ml korreliert mit einem guten Behandlungsergebnis ohne Antibiotikaeinsatz (153;246).

Mittel der Wahl bei leichtgradiger AECOPD mit Behandlungsindikation ist Amoxicillin (162;242;247). Alternativen sind Doxycyclin und neuere Makrolide. Nur bei Versagen und bei Rezidiven sollte eine alternative Substanz eingesetzt werden – je nach Vorbehandlung (unmittelbar bzw. in den letzten drei Monaten) und in Anbetracht des Risikos von Erregern mit Resistenz gegenüber der zuletzt verabreichten Substanz(-klasse) (162). Eine hierfür zusätzlich geeignete Alternative ist Amoxicillin/Clavulansäure (bzw. Sultamicillin), nötigenfalls auch Oralcephalosporine (Cefuroximaxetil, Cefpodoximproxetil) und die Fluorchinolone Levofloxacin und Moxifloxacin. Bei Patienten mit bekannter Pseudomonas-Besiedlung der Atemwege kann Ciprofloxacin eine geeignete Substanz

zur oralen Verabreichung darstellen, wobei Pneumokokken damit unzureichend behandelt wären und ggf. eine Kombination mit Amoxicillin notwendig machen. Ein klinisches (symptombezogenes) Ansprechen ist nach ca. 48–72 Stunden zu erwarten. Die Therapiedauer beträgt in der Regel fünf bis sieben Tage (248).

Eine inhalative Gabe von Antibiotika (wie z. B. Colistin oder Aminoglykoside) wird nicht empfohlen. Ausnahme können einzelne Patienten mit Bronchiektasen und chronischer Pseudomonas-Besiedlung der Atemwege sein.

Der Stellenwert **phytotherapeutischer Maßnahmen** ist unklar (249).

### Zusammenfassende Empfehlung

- Wichtigste Maßnahmen sind Intensivierung der Therapie mit Bronchodilatoren und systemischen Glukokortikosteroiden.
- Bei nicht stationär behandlungsbedürftigen Patienten ist eine Antibiotikatherapie im Falle von Dyspnoe und eitrigem Auswurf bei fortgeschrittener COPD (GOLD III/IV) indiziert.
- Amoxicillin ist Mittel der ersten Wahl in der ambulanten Therapie.

## III. Ambulant erworbene Pneumonie

Die **Häufigkeit** wird in Deutschland auf 400.000 bis 600.000 Fälle pro Jahr geschätzt. Etwa 30–50 % der Patienten werden im Krankenhaus behandelt. Die Erkrankungshäufigkeit steigt mit dem Lebensalter. Alter und Komorbidität haben einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose der Pneumonie (162).

Das **Erregerspektrum** der ambulant erworbenen Pneumonie weist gewisse Unterschiede vor allem bezüglich Alter und Komorbidität auf. In allen Patientengruppen sind jedoch Pneumokokken die häufigsten Erreger. Im Mittel sind sie für ca. 50 % der Fälle verantwortlich. Seltener werden *Haemophilus influenzae*, Enterobakterien (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*), *Staphylococcus aureus* oder Viren (in erster Linie Influenza) nachgewiesen. Legio-

nellen sind ebenfalls seltene Erreger. Bei jüngeren Patienten tritt auch *Mycoplasma pneumoniae* häufiger auf. Bei Kindern im Alter von bis zu fünf Jahren sind zwei Drittel der Fälle viral bedingt (RS-, Rhino-, Parainfluenza-, Adeno- und Influenzaviren). Bei älteren Kindern ist es nur noch ein Drittel. Sehr selten als Pneumonierreger – zumindest in Deutschland – sind *Chlamydophila pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* (250).

Ältere Menschen können vermehrt Pneumonien durch Enterobakterien (*Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*) entwickeln – oft im Sinne einer Aspirationspneumonie (162). Dies gilt insbesondere auch für Pflegeheimbewohner. Legionellen-Pneumonien sind nicht selten reiseassoziiert. Q-Fieber-Pneumonien und *Chlamydophila psittaci*-Pneumonien können nach entsprechendem Tierkontakt (Schafe, Vögel) auftreten. Die in Deutschland sehr seltene ambulant erworbene *Pseudomonas aeruginosa*-Pneumonie ist meist assoziiert mit pulmonaler Komorbidität (z. B. Lungengerüsterkrankungen, COPD, Bronchiektasen, Mukoviszidose) und/oder einem stationären Aufenthalt innerhalb der letzten Wochen bis Monate (162). Generell prädisponiert eine Antibiotikavorbehandlung innerhalb der letzten Wochen bis Monate zu Infektionen durch Erregerarten, die gegenüber der zuletzt gegebenen Substanz bzw. den zuletzt gegebenen Substanzen resistent sind.

Eine Sonderform der Pneumonie ist die Aspirationspneumonie. Sie tritt gehäuft beim älteren Menschen auf und stellt eine Komplikation dar bei neurologischen Grunderkrankungen, die zu einer Bettlägerigkeit mit oder ohne Bewusstseinsstrübung führen oder den Schluckreflex beeinträchtigen. Meist handelt es sich um polymikrobielle Infektionen mit Einbeziehung von anaeroben Bakterien.

**Schweregrade:** Man unterscheidet eine leichte Pneumonie von einer mittelschweren (Einweisung ins Krankenhaus) und schweren Pneumonie. Als Kriterien für eine schwere Pneumonie gelten Intubationspflicht oder Katecholaminpflichtigkeit sowie eine Kombination von mindestens zwei der drei



Befunde akute respiratorische Insuffizienz ( $\text{SaO}_2 < 90\%$  oder  $\text{pO}_2 < 60\text{ mmHg}$ ), multilobäre Infiltrate und Hypotonie (systolischer Blutdruck bei Erwachsenen  $< 90\text{ mmHg}$ ).

## Diagnostik

**Typische Leitsymptome** einer Pneumonie sind das akute Auftreten von beschleunigter und angestrenzter Atmung, Husten und Fieber mit eventuell zusätzlich beschleunigtem Puls, Abgeschlagenheit, Schwindel, Erbrechen oder Thoraxschmerzen. Klinisch können sich ein gedämpfter Klopfeschall über der Lunge (bei ausgedehnten Infiltrationen und/oder parapneumonischem Pleuraerguss), Bronchialatmen mit lokaler Abschwächung und fein- bis mittelblasig klingende, ohrnahe Raselgeräusche finden. Die Befunde variieren jedoch nach Alter, teilweise auch nach Erreger. Oligosymptomatische Verläufe sowie unspezifische Allgemeinsymptome sind im Alter häufig. Auch wenn die rein klinische Diagnostik somit nur eingeschränkt sensitiv (251) und vor allem beim älteren Menschen nicht sehr spezifisch ist, hat die ärztliche Einschätzung den größten Anteil an der Diagnosestellung einer Pneumonie. Bei jungen Kindern kann eine Tachypnoe (entsprechend den altersbezogenen Atemfrequenzkriterien der WHO) diagnostisch wertvoll sein mit Sensitivitäts- und Spezifitätswerten um 50–70 % (252).

Eine Diagnosesicherung gelingt mittels Bildgebung (**Röntgen-Thoraxaufnahme** in zwei Ebenen); ebenso ist nur mittels Bildgebung bei klinischen Symptomen einer unteren Atemwegsinfektion eine Pneumonie auszuschließen. **CRB-65-Score:** Ein einfaches Hilfsmittel zur Schweregradbestimmung bei Pneumonie zusätzlich zur allgemeinen klinischen Einschätzung im ambulanten Bereich ist die Ermittlung des sogenannten CRB-65-Score, eine Weiterentwicklung des CURB-Score (253–255). Dieser Score besteht aus den vier Variablen Verwirrtheit/Desorientierung, Atemfrequenz, Blutdruck und Alter (die Akronyme stehen für confusion, respiratory rate, blood pressure, Alter  $\geq 65$  Jahre) (Tabelle 5). Patienten, die keines der Kriterien erfül-

len, haben ein Sterblichkeitsrisiko  $\leq 1\%$ , während solche mit einer oder zwei bzw. drei oder vier ein Sterblichkeitsrisiko von ca. 8 % bzw. ca. 30 % aufweisen. Der CRB-65-Score (Tabelle 5) bietet eine Hilfe zur Entscheidung über eine Krankenhausbehandlung. Patienten mit einem Score = 0 können in aller Regel ambulant betreut werden. Eine Reevaluation des Patienten sollte nach spätestens 48–72 Stunden erfolgen, um das Therapieansprechen beurteilen zu können.

**Erregersicherung:** Untersuchungen zur Erregersicherung werden in Abhängigkeit vom Schweregrad der Pneumonie empfohlen. Bei der leichtgradigen Pneumonie wird im Regelfall keine Erregerdiagnostik empfohlen. Bei stationären Patienten werden zur Erregersicherung Blutkulturen empfohlen, ein Legionella-Antigentest (Urin), ein Pneumokokken-Antigentest (Urin), gegebenenfalls eine Sputumkultur (bei nicht antibakteriell vorbehandelten Patienten mit eitrigem Auswurf und Gewährleistung der notwendigen logistischen Voraussetzungen wie Transport und Verarbeitung innerhalb von zwei bis vier Stunden) und gegebenenfalls eine diagnostische Pleurapunktion mit Untersuchung des pH-Wertes, des Eiweißgehaltes, Gramfärbung und Kultur zum Ausschluss eines Pleuraempyems (162;256).

**Weitere Labordiagnostik:** Eine Labordiagnostik mit Bestimmung von Leukozytenzahl und Differenzialblutbild und Entzündungsmarkern im Serum (C-reaktives Protein, Procalcitonin) kann zur Differenzierung zwischen viraler und bakterieller Infektion hilfreich sein (257–259). Die Datenlage zur Procalcitonin-Bestimmung aus dem

ambulanten Bereich und zu Kindern ist noch unzureichend (153;260;261).

## Antibiotikatherapie

Die Indikation zur umgehenden Behandlung mit Antibiotika ist bei Pneumonien unstrittig (262). Die Auswahl der Substanzen für die empirische Therapie richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, nach der regionalen Antibiotika-Empfindlichkeit von Pneumokokken und nach Risikofaktoren für gram-negative Enterobakterien bzw. *Pseudomonas aeruginosa*.

Für die Therapie **leichter ambulant erworbener Pneumonien** im ambulanten Bereich ist Amoxicillin **Mittel der Wahl** bei Kindern und Erwachsenen (162;263). Hiermit ist eine optimale Aktivität gegenüber Pneumokokken – auch solchen mit verminderter Penicillin-Empfindlichkeit in vitro – sowie die meisten *Haemophilus*-Stämme gewährleistet; zugleich sind die klinischen Behandlungsergebnisse mit dieser Substanz gegenüber neueren Antibiotika nicht unterlegen (264–267). Alternative zum Amoxicillin (z. B. bei Penicillinallergie) sind bei Patienten ab 14 Jahren Doxycyclin, ansonsten auch neuere Makrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) (162). Aufgrund des zunehmenden Auftretens Makrolid-resistenter Pneumokokken und der unsicheren Wirksamkeit gegenüber *Haemophilus influenzae* sind diese jedoch nur noch eingeschränkt in der primären Therapie einzusetzen, z. B. bei jüngeren Patienten mit Verdacht auf eine Mykoplasmen-Pneumonie.

Ausnahmen aufgrund des veränderten Erregerspektrums sind **Risikopatienten** mit Krankenhausvorbe-

**Tabelle 5: Kriterien des sogenannten CRB-65-Score\***

Prüfung auf das Vorliegen folgender Kriterien:

- Atemfrequenz  $\geq 30/\text{Min}$ .
- diastolischer Blutdruck  $\leq 60\text{ mmHg}$  und/oder systolischer Blutdruck  $< 90\text{ mmHg}$
- Bewusstseinstörung/Desorientiertheit
- Alter  $\geq 65$  Jahre

\* Der Score wird berechnet durch die Addition eines Punktes für das Vorliegen jeweils eines der aufgelisteten Kriterien.

handlung bzw. Antibiotikavortherapie in den letzten vier bis sechs Wochen, mit chronischer Herzinsuffizienz, struktureller Lungenerkrankung, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz oder ZNS-Erkrankung. Bei diesen Patienten wird Amoxicillin/Clavulansäure (oder Sultamicillin) empfohlen, alternativ (bei Vorbehandlung mit Betalaktam-Antibiotikum, bei Therapieversagen oder Betalaktam-Unverträglichkeit) auch Levofloxacin oder Moxifloxacin. Auch für hochbetagte Patienten wird aufgrund der vermehrten Komorbidität und des höheren Anteils von Aspirationspneumonien und Pneumonien durch *Klebsiella spp.* und *Escherichia coli* Amoxicillin primär nicht mehr empfohlen. Die Hinweise bezüglich möglicher Leberenzym erhöhungen, cholestatischer Hepatitis und anderer UAW bei diesen Reservesubstanzen sind zu beachten (268).

Die Antibiotikatherapie kann zwei bis drei Tage nach klinischer Besserung und Fieberfreiheit – frühestens nach fünf Tagen – beendet werden und sollte nicht länger als sieben bis acht Tage sein. Eine kürzere Therapiedauer (drei Tage) wurde lediglich in einer kontrollierten Studie als vergleichbar mit sieben Tagen Therapiedauer beschrieben (269).

**Verlaufskontrollen:** Für einen Nutzen radiologischer Verlaufskontrollen gibt es keine hinreichende Evidenz (162). Sie werden daher nicht allgemein empfohlen, können jedoch bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Tumorerkrankung nach einigen Wochen sinnvoll sein.

Die Behandlung **mittelschwerer ambulant erworbener Pneumonien** erfordert die stationäre Aufnahme. Mittel der Wahl für diese Patienten ist die Kombination eines nicht-pseudomonasaktiven Betalaktam-Antibiotikums mit erweitertem Spektrum (z. B. Amoxicillin/Clavulansäure oder Ampicillin/Sulbactam) mit einem Makrolid, das bei negativem Ausfall des Legionella-Antigentests wiederum abgesetzt werden kann (162). Eine Alternative stellt die Therapie mit einem pneumokokkenwirksamen Fluorchinolon (Levofloxacin bzw. Moxifloxacin) dar. Die antimikrobielle Therapie soll-

te rasch eingeleitet werden, spätestens innerhalb von acht Stunden nach Krankenhausaufnahme.

Ein **Umsetzen von parenteraler auf orale Antibiotikatherapie** kann früh – z. B. nach zwei bis drei Tagen – erfolgen, wenn sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat. Bei hospitalisierten Patienten wird auch die Bestimmung eines Entzündungsparameters (CRP oder Procalcitonin) im Serum im Verlauf nach drei bis fünf Tagen empfohlen. Vor allem Procalcitonin könnte für die individuelle Steuerung der Therapiedauer hilfreich sein.

### Supportive Therapie

Eine Sauerstoffsubstitution ist bei transkutaner O<sub>2</sub>-Sättigung < 92 % indiziert, ebenso eine großzügige Flüssigkeitszufuhr. Der Nutzen einer Kochsalzh Inhalation ist nicht klar belegt, physiotherapeutische Maßnahmen werden zur Vorbeugung und Therapie von Belüftungsstörungen oder Sekretretention auch ohne formale Evidenz breit angewandt. Beim parapneumonischen Erguss kann das Anlegen einer Drainage, beim Pleura-Empyem darüber hinaus eine Spülung mit Fibrinolytika oder eine thorakoskopische Intervention indiziert sein (270).

### Prävention: Pneumokokkenimpfung

Die Effektivität der Pneumokokken-Kapselpolysaccharid-Impfung ist in mehreren nichtintervenierenden, aber auch in randomisierten kontrollierten klinischen Studien sowie deren metaanalytischer Zusammenfassung mit zum Teil unterschiedlichen Ergebnissen untersucht worden (271–282). Viele der älteren Studien genügen seitens ihrer Methodologie nicht den heutigen Ansprüchen. Im Cochrane Review von Moberley et al. konnte bei Bewertung randomisierter kontrollierter Studien für Erwachsene eine 74-prozentige (95 % CI 56–85 %) Schutzwirkung vor invasiven Pneumokokkenerkrankungen bzw. gesicherten Pneumokokkenpneumonien gezeigt werden (279). Das Ergebnis zur Schutzwirkung gegenüber Pneumonien jeglicher Genese von 29 % (95 % CI 3–48 %) konnte aufgrund der statistischen Hetero-

genität nicht als sicherer Beleg der Wirksamkeit für alle Patientengruppen gewertet werden. Ein positiver Effekt der Impfung bei chronisch Kranken wie auch eine Reduktion der Gesamtmortalität, wurden nicht gefunden (279). Weitere Metaanalysen erbrachten keine Belege für eine präventive Wirkung auf Morbidität oder Mortalität bei Erwachsenen oder speziell an COPD Erkrankten anhand von randomisierten kontrollierten Studien (278;281).

In einer plazebokontrollierten Studie an älteren Personen in japanischen Pflegeheimen verminderte die Impfung mit einer 23-valenten Kapselpolysaccharid-Vakzine das Auftreten aller Pneumonien (13 % vs. 21 %) wie auch von Pneumokokkenpneumonien (3 % vs. 7 %). Die Gesamtsterblichkeit wurde nicht beeinflusst (280). Die auch in Anbetracht der neueren Ergebnisse und methodischen Unsicherheiten insgesamt unzureichende Datenlage unterstreicht die Notwendigkeit weiterführender kontrollierter Studien mit entsprechender methodischer Qualität insbesondere auch bei Patienten mit hohem Risiko (280;283). Für Kinder unter zwei Jahren liegen gute Belege zur Prävention von invasiven Pneumokokkenerkrankungen und Pneumonien durch eine Konjugatimpfung vor (282).

Von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut wird die einmalige Impfung mit dem 23-valenten Kapselpolysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken für folgende Personengruppen Erwachsener empfohlen (219):

- Personen ≥ 60 Jahre,
- Patienten mit chronischen Krankheiten wie
  - Herz-Kreislauf-Krankheiten
  - Krankheiten der Atmungsorgane (inkl. Asthma und COPD)
  - Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten
  - chronische Nierenkrankheiten/nephrotisches Syndrom
  - neurologische Krankheiten, z. B. Zerebralparesen oder Anfallsleiden
  - Patienten mit verschiedenartigen Immundefekten.

Wiederholungsimpfungen (nach fünf Jahren) sind nur bei Patienten mit Immundefekten oder chronischen Nierenerkrankungen in Erwägung zu ziehen (STIKO 2010) (187).

Bei allen Kindern wird seit 2006 eine Grundimmunisierung mit einem polyvalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff von der STIKO empfohlen und von den Krankenkassen übernommen, und zwar zeitgleich mit der Sechsfach-Impfung im Alter von zwei, drei vier und elf bis 14 Monaten. Hierfür steht seit 2009 neben dem 7-valenten auch ein 13-valenter Impfstoff zur Verfügung, der insbesondere die bei kindlichen Infektionen relevanten Serotypen 1, 6A und 19A mit erfasst.

### **Zusammenfassende Empfehlung**

Wichtige Voraussetzung zur nichtstationären Behandlung einer ambulant erworbenen Pneumonie ist deren Diagnostik und Klassifikation als „leichtgradige“ ambulant erworbene Pneumonie. Der CRB-65-Score ist hierzu ein gut geeignetes Hilfsmittel. Eine Reevaluation des Verlaufs sollte nach spätestens 48 bis 72 Stunden erfolgen. Antibiotikum der ersten Wahl im ambulanten Bereich ist Amoxicillin. Zigarettenrauchen sollte aufgegeben werden. Als Prävention wird die Influenza- und Pneumokokkenimpfung für Risikopersonen empfohlen.

## A

AECB = akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis  
AECOPD = akute Exazerbation der COPD  
ARF = akutes rheumatisches Fieber  
ARDS = akutes Atemnotsyndrom  
Anti-GM1 = Anti-Gangliosid-Antikörper

## B

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

## C

COPD = chronic obstructive pulmonary disease  
CRB-65-Score = Score zur Schweregradbestimmung der Pneumonie  
CRP-Schwellenwert = Confusion, respiratory rate, blood pressure

## D

DNA = Desoxyribonukleinsäure

## E

EBV = Epstein-Barr-Virus

## F

FEV<sub>1</sub> = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (Einsenkungskapazität)

## G

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

## H

HiB-Impfung = Haemophilus-influenzae-B-Impfung

## I

IgA-Antikörper = Immunglobulin-A-Antikörper

## N

NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence

## P

PCR = Polymerasekettenreaktion

## R

RSV = Respiratory Syncytial Virus

## S

STIKO = Ständige Impfkommission

## U

UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## W

WHO = World Health Organization

## Z

ZNS = Zentralnervensystem

- 1 Schnabel E, Sausenthaler S, Brockow J et al.: Burden of otitis media and pneumonia in children up to 6 years of age: results of the LISA birth cohort. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1251–1257.
- 2 Yawn BP, Yawn RA, Lydick E: The relative community burden of otitis media and varicella. *Clin Ther* 1996; 18: 877–886.
- 3 Birnbaum HG, Morley M, Greenberg PE, Colice GL: Economic burden of respiratory infections in an employed population. *Chest* 2002; 122: 603–611.
- 4 Ehlken B, Ihorst G, Lippert B et al.: Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 607–615.
- 5 Hooton TM, Levy SB: Antimicrobial resistance: a plan of action for community practice. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1087–1098.
- 6 Pichichero ME: Understanding antibiotic overuse for respiratory tract infections in children. *Pediatrics* 1999; 104: 1384–1388.
- 7 Tan T, Little P, Stokes T: Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a437.
- 8 Ewig S, Birkner N, Strauss R et al.: New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. *Thorax* 2009; 64: 1062–1069.
- 9 Welte T, Kohnlein T: Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 127–135.
- 10 Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP et al.: [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2007; 61: e1–e40.
- 11 Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P et al.: Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: implications for prevention strategies. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 96.
- 12 O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al.: Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374: 893–902.
- 13 Robinson KA, Baughman W, Rothrock G et al.: Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995–1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729–1735.
- 14 Imohl M, Reinert RR, van der Linden M: New penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* and their effects on susceptibility categorisation in Germany (1992–2008). *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 271–273.
- 15 Kresken M, Straube E, Berner R: Haemophilus influenzae. In: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Infektiologie Freiburg (Hrsg.): GERMAP 2008: Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Rheinbach: Antiinfectives Intelligence, 2008; 47.
- 16 Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M: Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 274–290.
- 17 Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R et al.: Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care* 2006; 24: 93–97.
- 18 Gavriel H, Lazarovitch T, Pomortsev A, Evitar E: Variations in the microbiology of peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 27–31.
- 19 Rusan M, Klug TE, Ovesen T: An overview of the microbiology of acute ear, nose and throat infections requiring hospitalisation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 243–251.
- 20 Sunnergren O, Swanberg J, Molstad S: Incidence, microbiology and clinical history of peritonsillar abscesses. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 752–755.
- 21 Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al.: The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981; 1: 239–246.
- 22 McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE: A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998; 158: 75–83.
- 23 McIsaac WJ, Goel V, To T, Low DE: The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ* 2000; 163: 811–815.
- 24 McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P et al.: Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA* 2004; 291: 1587–1595.
- 25 Tanz RR, Gerber MA, Kabat W et al.: Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009; 123: 437–444.
- 26 Worrall G, Hutchinson J, Sherman G, Griffiths J: Diagnosing streptococcal sore throat in adults: randomized controlled trial of in-office aids. *Can Fam Physician* 2007; 53: 666–671.
- 27 Gerber MA, Shulman ST: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 571–580.
- 28 Lasseter GM, McNulty CA, Richard Hobbs F et al.: In vitro evaluation of five rapid antigen detection tests for group A beta-haemolytic streptococcal sore throat infections. *Fam Pract* 2009; 26: 437–444.
- 29 Linder JA, Bates DW, Lee GM, Finkelstein JA: Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005; 294: 2315–2322.
- 30 Wessels MR: Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 648–655.
- 31 Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C et al.: Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 1: 1–28.
- 32 Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW et al.: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2012; 55: e86–e102.
- 33 Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R: Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD004417.
- 34 Little P, Williamson I, Warner G et al.: Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997; 314: 722–727.
- 35 Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB: Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 4: CD000023.
- 36 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of sore throat and indications for tonsillectomy. Edinburg: SIGN, 1999.
- 37 National Institute for Clinical Excellence (NICE): Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE clinical guideline 69. Developed by the Centre for Clinical Practice at NICE. London, July 2008.
- 38 Petersen I, Johnson AM, Islam A et al.: Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007; 335: 982.
- 39 Bertin L, Pons G, d'Athys P et al.: Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr* 1991; 119: 811–814.
- 40 Eccles R: Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 309–319.
- 41 Kim SY, Chang YJ, Cho HM et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 3: CD006362.
- 42 Manach Y, Ditisheim A: Double-blind, placebo-controlled multicentre trial of the efficacy and tolerance of morniflumate suppositories in the treatment of tonsillitis in children. *J Int Med Res* 1990; 18: 30–36.
- 43 Meremikwu M, Oyo-Ita A: Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 2: CD003676.
- 44 Sauvage JP, Ditisheim A, Bessede JP, David N: Double-blind, placebo-controlled, multi-centre trial of the efficacy and tolerance of niflumic acid ('Nifluril') capsules in the treatment of tonsillitis in adults. *Curr Med Res Opin* 1990; 11: 631–637.
- 45 Pierce CA, Voss B: Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 489–506.
- 46 Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG et al.: Principles of appropriate antibiotic use for



acute pharyngitis in adults: background. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 711–719.

- 47 Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM: Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008; 94: 1534–1540.
- 48 Ahn SY, Ingulli E: Acute poststreptococcal glomerulonephritis: an update. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 157–162.
- 49 Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1855–1864.
- 50 Eison TM, Ault BH, Jones DP et al.: Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 165–180.
- 51 Lennon D, Kerdelmidis M, Arroll B: Meta-analysis of trials of streptococcal throat treatment programs to prevent rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: e259–e264.
- 52 Madden S, Kelly L: Update on acute rheumatic fever: it still exists in remote communities. *Can Fam Physician* 2009; 55: 475–478.
- 53 Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM: Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 11.
- 54 Valkenburg HA, Haverkorn MJ, Goslings WR et al.: Streptococcal pharyngitis in the general population. II. The attack rate of rheumatic fever and acute glomerulonephritis in patients. *J Infect Dis* 1971; 124: 348–358.
- 55 Jansen TL, Janssen M, de Jong AJ, Jeurissen ME: Post-streptococcal reactive arthritis: a clinical and serological description, revealing its distinction from acute rheumatic fever. *J Intern Med* 1999; 245: 261–267.
- 56 Dagnelie CF, van der Graaf Y, de Melker RA: Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46: 589–593.
- 57 Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB et al.: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009; 119: 1541–1551.
- 58 Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB et al.: Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 635–643.
- 59 Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Jr. et al.: Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25: 574–583.
- 60 Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J et al.: Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987; 141: 224–227.
- 61 Stromberg A, Schwan A, Cars O: Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 37–46.
- 62 Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ et al.: Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150–154.
- 63 Altamimi S, Khalil A, Khalawi KA et al.: Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 1: CD004872.
- 64 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Leberversagen mit Todesfolge nach Amoxicillin/Clavulansäure. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A 974.
- 65 Alper CM, Winther B, Mandel EM et al.: Rate of concurrent otitis media in upper respiratory tract infections with specific viruses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 17–21.
- 66 Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N et al.: Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 381–384.
- 67 Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al.: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344: 403–409.
- 68 Poehling KA, Szilagyi PG, Grijalva CG et al.: Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2007; 119: 707–715.
- 69 Barkai G, Leibovitz E, Givon-Lavi N, Dagan R: Potential contribution by nontypable *Haemophilus influenzae* in protracted and recurrent acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 466–471.
- 70 Block SL, Hedrick J, Harrison CJ et al.: Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 829–833.
- 71 Pichichero ME, Casey JR, Hoberman A, Schwartz R: Pathogens causing recurrent and difficult-to-treat acute otitis media, 2003–2006. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47: 901–906.
- 72 Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE et al.: Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011; 364: 105–115.
- 73 Tahtinen PA, Laine MK, Huovinen P et al.: A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011; 364: 116–126.
- 74 Mühlenfeld H-M, Reh M, Saal K: DEGAM-Leitlinie Nr. 7: Ohrenschmerzen. Düsseldorf: Verlag Omikron Publishing, 2005.
- 75 Del Mar C., Glasziou P, Hayem M: Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 1997; 314: 1526–1529.
- 76 Froom J, Culpepper L, Jacobs M et al.: Antimicrobials for acute otitis media? A review from the International Primary Care Network. *BMJ* 1997; 315: 98–102.
- 77 Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M: Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1: CD000219.
- 78 Pichichero ME, Casey JR: Diagnostic inaccuracy and subject exclusions render placebo and observational studies of acute otitis media inconclusive. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 958–962.
- 79 Takata GS, Chan LS, Shekelle P et al.: Evidence assessment of management of acute otitis media: I. The role of antibiotics in treatment of uncomplicated acute otitis media. *Pediatrics* 2001; 108: 239–247.
- 80 Damoiseaux RA, van Balen FA, Hoes AW et al.: Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ* 2000; 320: 350–354.
- 81 Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL et al.: Predictors of pain and/or fever at 3 to 7 days for children with acute otitis media not treated initially with antibiotics: a meta-analysis of individual patient data. *Pediatrics* 2007; 119: 579–585.
- 82 Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL et al.: Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. *Lancet* 2006; 368: 1429–1435.
- 83 Little P, Gould C, Williamson I et al.: Pragmatic randomised controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ* 2001; 322: 336–342.
- 84 McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C et al.: Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005; 115: 1455–1465.
- 85 Spiro DM, Tay KY, Arnold DH et al.: Wait-and-see prescription for the treatment of acute otitis media: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 1235–1241.
- 86 Kozyrskiy AL, Hildes-Ripstein GE, Longstaffe SE et al.: Short course antibiotics for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2: CD001095.
- 87 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN, 2003.
- 88 Coleman C, Moore M: Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 3: CD001727.
- 89 Griffin GH, Flynn C, Bailey RE, Schultz JK: Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children.



- Cochrane Database Syst Rev 2006; Issue 4: CD003423.
- 90** Bertin L, Pons G, d'Athis P et al.: A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10: 387–392.
- 91** Bradley-Stevenson C, O'Neill P, Roberts T: Otitis media in children (acute). *Clin Evid (Online)* 2007; 8: 301.
- 92** Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J et al.: Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD005657.
- 93** Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH et al.: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 2: CD001480.
- 94** Kilpi T, Ahman H, Jokinen J et al.: Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1155–1164.
- 95** Straetemans M, Sanders EA, Veenhoven RH et al.: Review of randomized controlled trials on pneumococcal vaccination for prevention of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 515–524.
- 96** Chan Y, Kuhn FA: An update on the classifications, diagnosis, and treatment of rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 17: 204–208.
- 97** Thomas M, Yawn BP, Price D et al.: EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2. *Prim Care Respir J* 2008; 17: 79–89.
- 98** Popert U, Jobst D, Schulten K, Szecsenyi J: DEGAM-Leitlinie Nr. 10: Rhinosinusitis. Düsseldorf: Verlag Omikron Publishing, 2008.
- 99** Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al.: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 2: CD000243.
- 100** Arroll B, Kenealy T: Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 3: CD000247.
- 101** Arroll B, Kenealy T: Are antibiotics effective for acute purulent rhinitis? Systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomised trials. *BMJ* 2006; 333: 279–281.
- 102** Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ et al.: Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 543–552.
- 103** Rosenfeld RM, Singer M, Jones S: Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: S32–S45.
- 104** Young J, De Sutter A, Merenstein D et al.: Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 371: 908–914.
- 105** Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF: Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 685–692.
- 106** Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ: British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology* 2010; 48: 344–347.
- 107** Lindbaek M, Butler CC: Antibiotics for sinusitis-like symptoms in primary care. *Lancet* 2008; 371: 874–876.
- 108** Young J, Bucher H, Tschudi P et al.: The clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis in general practice and its therapeutic consequences. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 377–384.
- 109** Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP: C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 659–662.
- 110** Cals JW, Schot MJ, de Jong SA et al.: Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2010; 8: 124–133.
- 111** Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE et al.: Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 498–505.
- 112** Scheid DC, Hamm RM: Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part I. Evaluation. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1685–1692.
- 113** Managing acute sinusitis. *Drug Ther Bull* 2009; 47: 26–30.
- 114** Ah-See K: Sinusitis (acute). *Clin Evid (Online)* 2008; 3: 511.
- 115** Meltzer EO, Teper A, Danzig M: Intranasal corticosteroids in the treatment of acute rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 133–138.
- 116** Williamson IG, Rumsby K, Bengt S et al.: Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 2487–2496.
- 117** Zalmanovici A, Yaphe J: Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4: CD005149.
- 118** Hayward G, Heneghan C, Perera R, Thompson M: Intranasal corticosteroids in management of acute sinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2012; 10: 241–249.
- 119** Rabago D, Zgierska A, Mundt M et al.: Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002; 51: 1049–1055.
- 120** Braun JM, Schneider B, Beuth HJ: Therapeutic use, efficiency and safety of the proteolytic pineapple enzyme Bromelain-POS in children with acute sinusitis in Germany. *In Vivo* 2005; 19: 417–421.
- 121** Guo R, Canter PH, Ernst E: Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 496–506.
- 122** Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U: Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114: 738–742.
- 123** Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R: Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed* 2006; 13: 78–87.
- 124** Timmer A, Gunther J, Rucker G et al.: Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 3: CD006323.
- 125** Arroll B: Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir Med* 2005; 99: 1477–1484.
- 126** Arroll B: Common cold. *Clin Evid (Online)* 2008; 6: 1510.
- 127** D'Cruze H, Arroll B, Kenealy T: Is intranasal zinc effective and safe for the common cold? A systematic review and meta-analysis. *J Prim Health Care* 2009; 1: 134–139.
- 128** Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B: Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD000980.
- 129** Garland ML, Hagemeyer KO: The role of zinc lozenges in treatment of the common cold. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 63–69.
- 130** Holzinger F, Chenot JF: Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 382789.
- 131** Linde K, Barrett B, Wolkart K et al.: Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 1: CD000530.
- 132** Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M: Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 3: CD006206.
- 133** Zhang X, Wu T, Zhang J et al.: Chinese medicinal herbs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 1: CD004782.
- 134** de Boer HJ, Hagemann U, Bate J, Meyboom RH: Allergic reactions to medicines derived from Pelargonium species. *Drug Saf* 2007; 30: 677–680.
- 135** Bjornson CL, Johnson DW: Croup. *Lancet* 2008; 371: 329–339.
- 136** Denny FW, Murphy TF, Clyde WA, Jr. et al.: Croup: an 11-year study in a pediatric practice. *Pediatrics* 1983; 71: 871–876.
- 137** Wall SR, Wat D, Spiller OB et al.: The viral aetiology of croup and recurrent croup. *Arch Dis Child* 2009; 94: 359–360.
- 138** Kuan WS, Quek LS: Stridor in an adult: not just a child's disease. *Eur J Emerg Med* 2009; 16: 109–110.
- 139** Ausejo M, Saenz A, Pham B et al.: The effectiveness of glucocorticoids in treating

croup: meta-analysis. *West J Med* 1999; 171: 227–232.

- 140** Russell K, Wiebe N, Saenz A et al.: Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 1: CD001955.
- 141** Walker DM: Update on epinephrine (adrenaline) for pediatric emergencies. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 313–319.
- 142** Johnson D: Croup. *Clin Evid (Online)* 2009; 3: 321.
- 143** Scolnik D, Coates AL, Stephens D et al.: Controlled delivery of high vs low humidity vs mist therapy for croup in emergency departments: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 1274–1280.
- 144** Braun V, Kröhn T, Hermann M: DEGAM-Leitlinie Nr. 11: Husten. Düsseldorf: Verlag Omikron Publishing, 2008.
- 145** Gonzales R, Sande MA: Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 981–991.
- 146** Wenzel RP, Fowler AA, III: Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125–2130.
- 147** Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ: Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 930–936.
- 148** Altiner A, Brockmann S, Sielk M et al.: Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 638–644.
- 149** Faure H, Mahy S, Soudry A et al.: [Factors influencing the prescription or non-prescription of antibiotics by general practitioners]. *Med Mal Infect* 2009; 39: 714–721.
- 150** Hall KK, Philbrick J, Nadkarni M: Evaluation and treatment of acute bronchitis at an academic teaching clinic. *Am J Med Sci* 2003; 325: 7–9.
- 151** Hickman DE, Stebbins MR, Hanak JR, Guglielmo BJ: Pharmacy-based intervention to reduce antibiotic use for acute bronchitis. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 187–191.
- 152** Butler CC, Hood K, Verheij T et al.: Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009; 338: b2242.
- 153** Briel M, Schuetz P, Mueller B et al.: Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000–2007.
- 154** Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R et al.: Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059–1066.
- 155** Burkhardt O, Ewig S, Haagen U et al.: Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2010; 36: 601–607.
- 156** Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D: Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999; 107: 62–67.
- 157** Fahey T, Stocks N, Thomas T: Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 1998; 316: 906–910.
- 158** Smucny J, Fahey T, Becker L et al.: Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 4: CD000245.
- 159** Smucny JJ, Becker LA, Glazier RH, McIsaac W: Are antibiotics effective treatment for acute bronchitis? A meta-analysis. *J Fam Pract* 1998; 47: 453–460.
- 160** Shields MD, Bush A, Everard ML et al.: BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 Suppl 3: iii1–iii15.
- 161** Wark P: Bronchitis (acute). *Clin Evid (Online)* 2008; 7: 1508.
- 162** Hoffken G, Lorenz J, Kern W et al.: Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie* 2010; 64: 149–154.
- 163** Evans AT, Husain S, Durairaj L et al.: Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654.
- 164** Altiner A, Wilm S, Daubener W et al.: Sputum colour for diagnosis of a bacterial infection in patients with acute cough. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27: 70–73.
- 165** Modl M: Akute virale Infektionen des unteren Respirationstraktes. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007; 155 (Suppl. 2): M29–M42.
- 166** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie akuter Atemwegsinfektionen, 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen)* 2002; Band 30, Sonderheft 3.
- 167** Gillissen A, Tasci S, Ewig S et al.: [Good sense and nonsense of antitussive agents]. *Internist (Berl)* 2001; 42: 134–142.
- 168** Kardos P, Cegla U, Gillissen A et al.: [Guideline of the German respiratory society for diagnosis and treatment of patients suffering from acute or chronic cough]. *Pneumologie* 2004; 58: 570–602.
- 169** Kelley LK, Allen PJ: Managing acute cough in children: evidence-based guidelines. *Pediatr Nurs* 2007; 33: 515–524.
- 170** Schroeder K, Fahey T: Systematic review of randomised controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ* 2002; 324: 329–331.
- 171** Smith SM, Schroeder K, Fahey T: Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 1: CD001831.
- 172** Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J et al.: Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 1: CD003124.
- 173** Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB: Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4: CD004419.
- 174** Singh M: Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD001728.
- 175** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Tabakabhängigkeit, 2. Auflage. *Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlung)*, November 2010; Band 37, Sonderheft 2.
- 176** Barrett B, Brown R, Rakel D et al.: Echinacea for treating the common cold: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 769–777.
- 177** Wei J, Ni J, Wu T et al.: Chinese medicinal herbs for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 1: CD004560.
- 178** Hartling L, Fernandes RM, Bialy L et al.: Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d1714.
- 179** Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP: Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 4: CD006458.
- 180** Zorc JJ, Hall CB: Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics* 2010; 125: 342–349.
- 181** Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C et al.: [Pertussis: incidence, symptoms and costs]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2829–2834.
- 182** Hellenbrand W, Beier D, Jensen E et al.: The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 22.
- 183** Kapaskelis AM, Vouloumanou EK, Rafailidis PI et al.: High prevalence of antibody titers against *Bordetella pertussis* in an adult population with prolonged cough. *Respir Med* 2008; 102: 1586–1591.
- 184** Tan T, Trindade E, Skowronski D: Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S10–S18.
- 185** Riffelmann M, Littmann M, Hellenbrand W et al.: Pertussis – nicht nur eine Kinderkrankheit. *Dtsch Arztebl.* 2008; 37: 623–628.
- 186** Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A et al.: Real-time PCR measurement of persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during antibiotic treatment of young children with pertussis. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3636–3638.
- 187** Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Oktober 2011. *Epidemiologisches Bulletin* 2011; Nr. 42: 384–388.

- 188** Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J: Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD004404.
- 189** Bortolussi R, Miller B, Ledwith M, Halperin S: Clinical course of pertussis in immunized children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 870–874.
- 190** Steketee RW, Wassilak SG, Adkins WN, Jr. et al.: Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis outbreak in a facility for the developmentally disabled. *J Infect Dis* 1988; 157: 434–440.
- 191** Tiwari T, Murphy TV, Moran J: Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1–16.
- 192** Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW et al.: Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1: CD003257.
- 193** Khiabani H, Trifonov V, Rabadan R: Reassortment patterns in Swine influenza viruses. *PLoS One* 2009; 4: e7366.
- 194** Allwinn R, Geiler J, Berger A et al.: Determination of serum antibodies against swine-origin influenza A virus H1N1/09 by immunofluorescence, haemagglutination inhibition, and by neutralization tests: how is the prevalence rate of protecting antibodies in humans? *Med Microbiol Immunol* 2010; 199: 117–121.
- 195** Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J, Jr.: Of chickens and men: avian influenza in humans. *Curr Mol Med* 2009; 9: 131–151.
- 196** Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE et al.: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880–1887.
- 197** Hjalmarsson A, Blomqvist P, Brytting M et al.: Encephalitis after influenza in Sweden 1987–1998: a rare complication of a common infection. *Eur Neurol* 2009; 61: 289–294.
- 198** Mamas MA, Fraser D, Neyses L: Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008; 130: 304–309.
- 199** Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS et al.: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123: 518–527.
- 200** Jansen AG, Sanders EA, Nichol KL et al.: Decline in influenza-associated mortality among Dutch elderly following the introduction of a nationwide vaccination program. *Vaccine* 2008; 26: 5567–5574.
- 201** Jefferson T, Rivetti A, Harnden A et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 2: CD004879.
- 202** Kelly H, Carville K, Grant K et al.: Estimation of influenza vaccine effectiveness from routine surveillance data. *PLoS One* 2009; 4: e5079.
- 203** Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB et al.: Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 2007; 357: 1373–1381.
- 204** Nichol KL: Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 4: D17–D22.
- 205** Rivetti D, Jefferson T, Thomas R et al.: Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD004876.
- 206** Bickel M, von HN, Wieters I et al.: Immune response after two doses of the novel split virion, adjuvanted pandemic H1N1 influenza A vaccine in HIV-1-infected patients. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 122–127.
- 207** Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jefferson TO et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 2: CD001269.
- 208** Jefferson T, Di PC, Al-Ansary LA et al.: Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 2: CD004876.
- 209** Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C et al.: Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–666.
- 210** Jefferson T, Di PC, Rivetti A et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001269.
- 211** Nichol KL: Challenges in evaluating influenza vaccine effectiveness and the mortality benefits controversy. *Vaccine* 2009; 27: 6305–6311.
- 212** Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36–44.
- 213** Bhakdi S, Lackner K, Doerr HW: Possible hidden hazards of mass vaccination against new influenza A/H1N1: have the cardiovascular risks been adequately weighed? *Med Microbiol Immunol* 2009; 198: 205–209.
- 214** Evans D, Cauchemez S, Hayden FG: "Pre-pandemic" immunization for novel influenza viruses, "swine flu" vaccine, Guillain-Barre syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J Infect Dis* 2009; 200: 321–328.
- 215** Haber P, DeStefano F, Angulo FJ et al.: Guillain-Barre syndrome following influenza vaccination. *JAMA* 2004; 292: 2478–2481.
- 216** Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Porcher R et al.: Guillain-Barre syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 48–56.
- 217** Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP et al.: Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 2008; 198: 226–233.
- 218** Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I et al.: Guillain-Barre syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One* 2007; 2: e344.
- 219** Ständige Impfkommision (STIKO) am Robert Koch Institut: Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2010; 32: 315–330.
- 220** Roche Pharma AG: Fachinformation „Tamiflu® 45 mg Hartkapsel“. Stand: Oktober 2009.
- 221** GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG: Fachinformation „Relenza™ 5 mg/Dosis“. Stand: Mai 2009.
- 222** National Institute for Clinical Excellence (NICE): Amantandine, oseltamivir and zanamivir for the treatment of influenza. *Technology Appraisal Guidance* 2009; 168.
- 223** Braun S, Behrens T, Kulp W et al.: Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.): Neuraminidasehemmer in der Therapie und Postexpositionsprophylaxe der Influenza. Bd. 25, 1. Aufl.; Schriftenreihe Health Technology Assessment. Köln: DIMDI, 2005.
- 224** Burch J, Paulden M, Conti S et al.: Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–290.
- 225** Burch J, Corbett M, Stock C et al.: Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 537–545.
- 226** Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C et al.: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD001265.
- 227** Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C: Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106.
- 228** Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al.: Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3172.
- 229** Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Oseltamivir (Tamiflu®); Zanamivir (Relenza®). *Dtsch Arztebl* 2007; 104: Wirkstoff aktuell 01/2007.
- 230** Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie: Aktualisierte Empfehlung der DGPI zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Infektion mit dem neuen Influenza A/H1N1v-Virus bei Kindern und Jugendlichen (Stand 09.11.2009): [http://www.dgpi.de/pdf/InfIA%20\\_H1N1v\\_DGPI-Empfehlungen\\_09Nov2009.pdf](http://www.dgpi.de/pdf/InfIA%20_H1N1v_DGPI-Empfehlungen_09Nov2009.pdf). Zuletzt geprüft: 11. Oktober 2012.
- 231** Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M et al.: Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3284–3292.
- 232** Stephenson I, Democratis J, Lackenby A et al.: Neuraminidase inhibitor resistance after oseltamivir treatment of acute influenza A



and B in children. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 389–396.

- 233** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Neuropsychiatrische UAW unter Neuraminidasehemmern (Oseltamivir und Zanamivir). *Dtsch Arztebl* 2008; 105: A 1352.
- 234** Tröger U, Bode-Böge S: Stellenwert von Neuraminidase-Hemmern in der Prophylaxe und Therapie der Influenza. *Dtsch. Arztebl.* 2006; 103: A 3486–3492.
- 235** Shi D, Yang J, Yang D et al.: Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1477–1484.
- 236** Tappenden P, Jackson R, Cooper K et al.: Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1–268.
- 237** National Institute for Clinical Excellence (NICE): Oseltamivir, amantadine (review) and zanamivir for the prophylaxis of influenza. *Technology Appraisal Guidance* 2008; 158.
- 238** Brunton S, Carmichael BP, Colgan R et al.: Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care* 2004; 10: 689–696.
- 239** Stockley RA: Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1235–1245.
- 240** Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL: Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
- 241** Daniels JM, de Graaff CS, Vlaspolter F et al.: Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 583–588.
- 242** Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg.): Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD. Langfassung. Version 1.7, Februar 2010.
- 243** Puhan MA, Vollenweider D, Latshang T et al.: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007; 8: 30.
- 244** Puhan MA, Vollenweider D, Steurer J et al.: Where is the supporting evidence for treating mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with antibiotics? A systematic review. *BMC Med* 2008; 6: 28.
- 245** Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A et al.: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2: CD004403.
- 246** Daniels JM, Schoorl M, Snijders D et al.: Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138: 1108–1115.
- 247** Llor C, Hernandez S, Ribas A et al.: Efficacy of amoxicillin versus amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic pulmonary obstructive disease in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 45–53.
- 248** El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P et al.: Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 415–422.
- 249** Guo R, Pittler MH, Ernst E: Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2006; 28: 330–338.
- 250** von Baum H., Welte T, Marre R, Suttrop N: Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2009; 35: 598–605.
- 251** Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA et al.: Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 358–364.
- 252** Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI: Lack of predictive value of tachypnea in the diagnosis of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 406–409.
- 253** Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT: Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219–223.
- 254** Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al.: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377–382.
- 255** Bauer TT, Ewig S, Marre R et al.: CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93–101.
- 256** Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al.: Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 6: E1–E59.
- 257** Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M: Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int* 2009; 51: 91–96.
- 258** Hsiao AL, Baker MD: Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 56–61.
- 259** Kruger S, Ewig S, Papassotiropoulos J et al.: Inflammatory parameters predict etiologic patterns but do not allow for individual prediction of etiology in patients with CAP: results from the German competence network CAPNETZ. *Respir Res* 2009; 10: 65.
- 260** Holm A, Pedersen SS, Nexoe J et al.: Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 555–560.
- 261** Toikka P, Irtala K, Juven T et al.: Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598–602.
- 262** Bjerre LM, Verheij TJ, Kochen MM: Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4: CD002109.
- 263** Kabra SK, Lodha R, Pandey RM: Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 3: CD004874.
- 264** Abgueguen P, zoulay-Dupuis E, Noel V et al.: Amoxicillin is effective against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in a mouse pneumonia model simulating human pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 208–214.
- 265** Hagberg L, Torres A, van RD et al.: Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002; 30: 378–386.
- 266** Jones RN: Can antimicrobial activity be sustained? An appraisal of orally administered drugs used for respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 27: 21–28.
- 267** Petitpretz P, Arvis P, Marel M et al.: Oral moxifloxacin vs high-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 2001; 119: 185–195.
- 268** Bayer Healthcare, Bayer Vital GmbH: Informationen für die Fachkreise über Änderungen der Produktinformationen für Moxifloxacin Tabletten. Rote-Hand-Brief vom 19.01.2009: [www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2009/rhb-moxifloxacin2009.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2009/rhb-moxifloxacin2009.pdf?__blob=publicationFile). Zuletzt geprüft: 11. Oktober 2012.
- 269** El Moussaoui R, de Borgie CA, van den BP et al.: Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355.
- 270** Koegelenberg CFN, Diacon AH, Bolliger CT: Parapneumonic pleural effusion and empyema. *Respiration* 2008; 75: 241–250.
- 271** Cornu C, Yzebe D, Leophonte P et al.: Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 4780–4790.
- 272** Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA et al.: Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1093–1101.
- 273** Johnstone J, Marrie TJ, Eurich DT, Majumdar SR: Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1938–1943.
- 274** Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA: Are the pneumococcal polysaccharide vaccines ef-

- fective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam Pract* 2000; 1: 1.
- 275** Mykietiuik A, Carratala J, Dominguez A et al.: Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 457–462.
- 276** Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I et al.: Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 860–868.
- 277** Watson L, Wilson BJ, Waugh N: Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20: 2166–2173.
- 278** Huss A, Scott P, Stuck AE et al.: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 48–58.
- 279** Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 1: CD000422.
- 280** Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
- 281** Walters JA, Smith S, Poole P et al.: Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 11: CD001390.
- 282** Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT et al.: Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 4: CD004977.
- 283** Moberley SA, Torzillo P: Pneumococcal polysaccharide vaccine in high risk adults. *BMJ* 2010; 340: c1139.



## Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen siehe (1). Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der „Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997“ (2). Für künftige Leitlinien der Arzneimittelkommission ist eine Überarbeitung des methodischen Vorgehens vorgesehen (3).

### 1. Gründe

Formaler Anlass für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen waren die „Arzneimittel-Richtlinien“ für die vertragsärztliche Versorgung, in denen die Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfohlen wurde (4). Es entspricht zudem der Grund- und Gründungsintention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

### 2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen „Endpunkte“ (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneytherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis ge-

recht werden können. Sie sind als eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbstständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

### 3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

### 4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

### 5. Träger/Finanzierung

Die Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

### 6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützte sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (4), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den

allgemeinmedizinisch tätigen Arzt aufsuchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung von Therapieempfehlungen wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

### 7. Erstellung und Konsensusprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Prozedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein erstes Manuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, zum Teil auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf den seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten „Therapie-Symposien“ der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.\*

## 8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für Therapieempfehlungen steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden in Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie auf den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen und Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (siehe z. B. europäische Leitlinie zur Prüfung von Antidementiva). Systematische Fehler sind prinzipiell auf

der Ebene der Informationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (siehe Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (siehe auch Punkt 2. und Seite 2 „Evidenz in der Medizin“). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, zum Teil weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

## 9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Als ärztliche Leitlinie widmen sich daher und auch aus kapazitären Gründen die Therapieempfehlungen vorrangig der Beurteilung von Wirksamkeit und soweit es die Daten gestatten, der Risiken der Arzneimitteltherapie. In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass es für viele therapeutische Interventionen bislang nur eine unzureichende und den Daten zur Wirksamkeit kaum vergleichbare pharmakoökonomische Datenlage gibt. Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass „mit Kosten-Nutzen-Analysen...sozia-

le und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt“ werden, „die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind“ (5).

## 10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen. In der Therapieempfehlung wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form gewählt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

## 11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).\*

## 12. Vorlage bei wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung vorgelegt: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Die Aufführung der genannten Fachgesellschaften ist nicht gleichbedeutend mit Meinungsidentität zu Leitlinieninhalten oder Einarbeitung bzw. Akzeptanz der Kommentare.\*

## 13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der ausführlichen evidenzgestützten Therapieempfehlungen werden eine Kurzfassung (Handlungsleitlinie) „für den Praxis-

schreibtisch“ und eine Patienteninformation erstellt. Auf Anfrage können auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (siehe letzte Umschlagseite). Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Thera-

pieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in einer Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahe zu bringen.

## 14. Evaluation

Die Evaluation von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

## Literatur

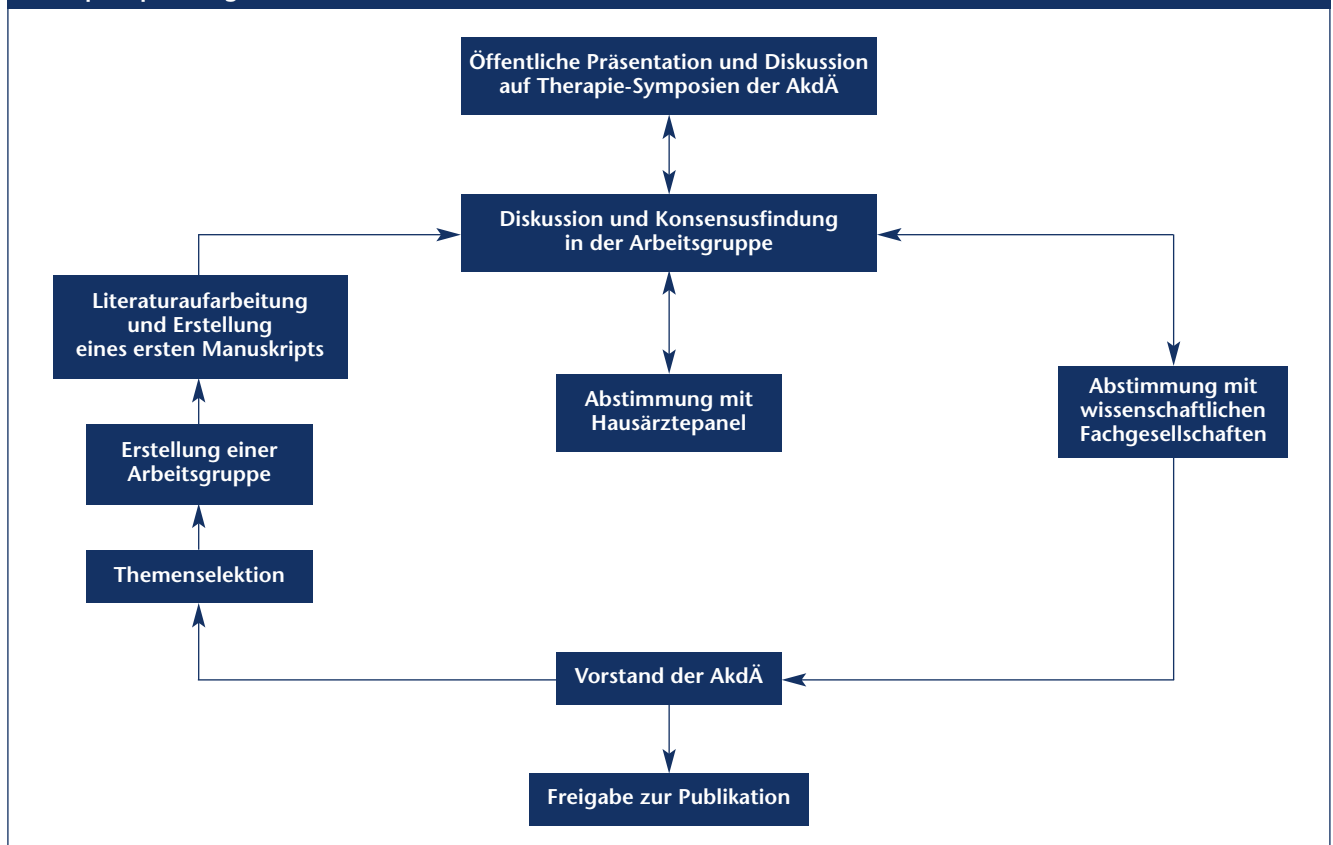
1. Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1997; 91: 375–383.
2. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung -

Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A2154–A2155.

3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden für die Erstellung von Therapieempfehlungen Version 1.0. Berlin, 15. Mai 2011.
4. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1989.
5. Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart. Stuttgart: F. Enke Verlag, 1993.
6. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461–1467.

\* Eventuell zusätzliche Informationen, Ergänzungen, Aktualisierungen oder Kommentare: siehe Homepage der AkdÄ.

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



## Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (keine Interessenkonflikte)

### Arbeitsgruppe

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Prof. Dr. med. Rainer Lasek (Projektleitung und -koordination)	Bergisch Gladbach	Pharmakologie, Innere Medizin	Keine
Prof. Dr. med. Dr. rer.nat Dr. h.c. mult. Dieter Adam	München	Klinische Pharmakologie	Beratertätigkeit für die Firmen Pfizer und Gilead
PD Dr. med. Michael Barker	Berlin	Pädiatrische Pneumologie	Beratertätigkeit für die Firma Grünenthal
Prof. Dr. med. Torsten Bauer	Berlin	Pneumologie	keine
Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff	Lübeck	Infektiologie	Beratertätigkeit für die Firma Lilly; Honorare für Vortragsverpflich- tungen von den Firmen Astra Zeneca, Bayer, MSD, Pfizer, Actelion
Prof. Dr. med. Hans Wilhelm Doerr	Frankfurt	Infektions- epidemiologie	keine
Prof. Dr. med. Gert Höffken	Dresden	Innere Medizin, Allergologie, Pneumologie	Beratertätigkeit für die Firmen MSD, Novartis, Pfizer, Roche, ThermoFisher Scientific, Lilly, Sanofi Aventis, Talecris, Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Cellestis, Pierre Fabre; Honorare für Vor- tragsverpflichtungen von den Firmen Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Takeda
Prof. Dr. med. Dietrich Höffler	Weiterstadt	Innere Medizin und Nephrologie	keine
Prof. Dr. med. Winfried Kern	Freiburg	Innere Medizin, Infektiologie und Reisemedizin	Beratertätigkeit für die Firmen Astellas, Pfizer, MSD, Astra Zeneca, Stiftung Warentest, Zentrum für Sozialpolitik Bremen, AG niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung; Honorare für Vortragsverpflich- tungen von den Firmen Pfizer, MSD, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag und Gilead

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Dr. med. Horst Luckhaupt	Dortmund	HNO	keine
Prof. Dr. med. Klaus Mörike	Tübingen	Klinische Pharmakologie und Toxikologie	Beratertätigkeit für die Firma Croll
Prof. Dr. med. Harald Schäfer	Völklingen	Pneumologie	Beratertätigkeit für die Firma Boehringer Ingelheim
Prof. Dr. med. Norbert Suttorp	Berlin	Infektiologie und Pneumologie	keine
Prof. Dr. med. Dieter Ukena	Bremen	Innere Medizin, Lungen- und Bronchialheilkunde, klinische Pharmakologie	keine



**Panel niedergelassener Vertragsärzte**

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Dr. med. Jürgen Bethscheider	Schiffweiler	Allgemeinmedizin	keine
Dr. med. Hans Harjung	Griesheim	Innere Medizin	keine
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling	Titisee-Neustadt	Allgemeinmedizin	keine
Dr. med. Michael Zieschang	Darmstadt	Innere Medizin und Nephrologie	keine



**Redaktion**

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
vertreten durch den Vorstand  
Prof. Dr. med. Dietrich Höffler  
(v.i.S.d.P.)  
Prof. Dr. med. Rainer Lasek  
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling  
Karoline Luzar  
Dipl.-Biol. Henry Pachtl

**Anschrift der Redaktion**

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Telefon: 030 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 030 / 40 04 56-5 55  
E-Mail: te@akdae.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

**Realisation und Vertrieb**

Triple MPR Group GmbH  
Postfach 19 01 30  
D-53037 Bonn  
E-Mail: avp@triplempr.de  
Telefax: 02 28 / 22 45 11

**Satz + Druck**

Druckerei Franz Paffenholz GmbH  
Königstraße 82  
53332 Bornheim

© Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft, Berlin 2013  
Die Therapieempfehlungen ein-  
schließlich Handlungsleitlinie sind  
urheberrechtlich geschützt. Jede Ver-  
wertung in anderen als gesetzlich  
zugelassenen Fällen bedarf der vor-  
herigen Genehmigung der AkdÄ.

**Hinweis**

Die in den TE enthaltenen Dosie-  
rungsangaben sind Empfehlungen.  
Sie müssen dem einzelnen Patienten  
und seinem Zustand angepasst wer-  
den. Die angegebenen Dosierungen  
wurden sorgfältig überprüft. Da wir  
jedoch für die Richtigkeit dieser An-  
gaben keine Gewähr übernehmen,  
bitten wir Sie dringend, die Dosie-  
rungsempfehlungen der Hersteller  
zu beachten.

# AUS DER LEITLINIENARBEIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



Empfehlungen zur Therapie  
von Fettstoffwechselstörungen,  
3. Auflage 2012