

Evidenztabelle zur Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017

Analyse: primärer Endpunkt/statistische Analyse; Qualität: methodische Qualität der Studie, ++ = hoch, + = moderat, (+) = gering; Effekt: Erzielte Ergebnisse in den untersuchten Outcomes; Relevanz: klinische Bedeutung der Hauptbefunde.

Empfehlung 1

Wie wird eine HAP klinisch diagnostiziert und welche Differenzialdiagnosen sind zu beachten?

Therapierelevant ist bereits die Verdachtsdiagnose einer HAP, diese soll gestellt werden bei neuem, persistierendem oder progredientem Infiltrat in Kombination mit zwei von drei weiteren Kriterien: Leukozyten > 10.000 oder < 4.000/ μ l, Fieber > 38,3°C, purulentes Sekret. Differenzial-diagnostisch sind u. a. Atelektasen (Sekretverlegung), Herzinsuffizienz/Überwässerung, Lungenarterienembolien, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine cryptogen organisierende Pneumonie (COP) und ARDS abzugrenzen. Starke Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Russell CD 2016 [116]	Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study.	keine		retrosp. Kohortenstudie	observativ	+	na	Klinisch relevante Beobachtung	Im klinischen Alltag werden bei vielen Patienten die HAP Kriterien nicht erfüllt
Burton LA 2016 [117]	Hospital-acquired pneumonia incidence and diagnosis in older patients.	keine		observativ	observativ	+	na	Klinisch relevante Beobachtung	Bei vielen Patienten mit Va HAP werden die Kriterien nicht erfüllt
Ego A 2015 [111]	Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated	keine		prospektiv und observativ	observativ	+	na	Klinisch relevante Beobachtung	Die Inzidenz der HAP variiert je nach Definition sehr stark

Empfehlung 2

Welche bildgebenden Verfahren sind in der Diagnostik der HAP indiziert?

Bei Verdacht auf eine HAP soll eine Thoraxröntgenuntersuchung im Stehen in zwei Ebenen in Hartstrahltechnik durchgeführt werden. Bei immobilen Patienten wird eine Röntgenuntersuchung im Liegen durchgeführt. Starke Empfehlung, Evidenz C

Die Thoraxsonographie kann ergänzend zur Diagnosesicherung eingesetzt werden. Darüber hinaus sollte sie zur Differentialdiagnose und zur Erkennung von Komplikationen durchgeführt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz B

Bei therapierefraktären Infiltraten und schwieriger Differenzialdiagnose sollte eine erweiterte bildgebende Diagnostik erwogen werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Berlet T 2015 [127]	Sonographic patterns of lung consolidation in mechanically ventilated patients with and without ventilator-associated pneumonia: a prospective cohort study.	keine		monozentrisch prospektive Kohorte	fisher exact T-test	+		Klinisch relevante Analyse von Diagnosekriterien im US	Finden sich keine Konsolidationen oder Air Bronchogramme, ist eine HAP unwahrscheinlich
Mongodi S 2016 [128]	Lung Ultrasound for Early Diagnosis of Ventilator- Associated Pneumonia.	keine	99	multicenter prospektiv	T-test and Mann Whitney	+		Klinisch relevant	Lungen-Ultraschall ist ein gutes tool um HAP zu detektieren
Bourcier JE 2014 [129]	Performance comparison of lung ultrasound and chest x- ray for the diagnosis of pneumonia in the ED.	keine	144	single center observation.	Sens/spez, NPV	(+)	Sens. 0.95(US) vs 0.67 (Rö); NPV 0.67 vs 0.25	Begrenzt (s. Kommentar)	CAP und HAP gepoolt; Kontrolle mit ungewöhnlich mäßiger Performance

Graat ME 2006 [119]	The clinical value of daily routine chest radiographs in a mixed medical-surgical intensive care unit is low.	keine	754	prospektiv observationell	dg. Wert täglicher Röntgen-Thorax	+	14% Pat. haben unerwartete Befunde durch Monitoring, 6% therapeutische Konsequenzen	Praktisch relevant für Einsatz der Röntgen-Diagnostik auf ICU	tägliche Röntgen-Diagnostik nicht sinnvoll
Butler KL 1999 [121]	The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia.	Bronchoskopie + PSB nach Röntgen.	20	observationell	Sens/Spez., accuracy	+	Sens. Röntgen für VAP 25%, Spezifität 75%; accuracy 0.45	Bei fehlendem Goldstandard Vergleich eingeschränkt Relevanz	Sensitivität möglicherweise unterschätzt, da PSB als "Standard" gewählt; Impräzision der Röntgen-Diagnostik dennoch bestätigt

Empfehlung 3

Welche Rolle spielen Scores in der Diagnose und Risikobeurteilung der HAP?

Für die klinische Diagnose der HAP sollen Pneumonie-Scores wie der „clinical pulmonary infection score“ (CPIS) nicht angewendet werden. Alle Patienten mit HAP sollen auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden. Außerhalb der Intensivstation soll mindestens die Bestimmung der Vitalparameter unter Verwendung der qSOFA-Kriterien erfolgen. Auf Intensivstation sollen Sepsis-Scores wie der SOFA-Score zur Risikoprädiktion angewandt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Jung B 2010 [133]	Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score.	Keine	57 Patienten	prospektive Kohortenstudie	observativ	++	(+)	Fraglich, da Zusatzdaten häufig nicht zeitnah erhältlich	CPIS mit Accuracy < 65% für VAP-Diagnose
Singer M 2016 [135]	The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).	Keine		Konsensusdefinition					Sepsis-3-Neudefinition mit Empfehlung SOFA-Score für Sepsisdefinition
Shan J 2011 [134]	Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis.	Keine	13 Studien	Metaanalyse	Metaanalyse	++	-	hoch	Gepoolte Sensitivität 65% / Spezifität 64% für CPIS zur Diagnose einer VAP (gepoolte Prävalenz 48%)
Furtado GH 2012 [141]	Performance of the PIRO score for predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia.	Keine	148 Patienten		observativ	+	-	Studie belegt mangelnden Nutzen betr. Outcome-Prädiktion	PIRO ungenügend prädiktiv für Letalität
Zhou XY 2015 [138]	A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia.	Keine	135 Patienten	prospektive Kohortenstudie	observativ	++	-	Relevant, da bessere Performance des ICU-Scores gezeigt	CPIS mit schlechterer Letalitätsprädiktion als APACHE-II
Seymour CW 2016 [136]	Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).	Keine	15768 ITS-Patienten mit Infektion, 133139 non-ITS-Patienten mit Infektion	retrospektive Kohortenstudie	observativ	++	+	Relevant, da Grundlage für neue Sepsis-Definition	große Kohorte, SOFA mit überlegener Letalitätsprädiktion bei Sepsis auf ITS im Vergleich zu SIRS und qSOFA. Außerhalb der IST Validierung des qSOFA, aber keine Subgruppenanalyse der HAP-Patienten

Larsson J 2016 [139]	Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis.	Keine	19 Studien	Metaanalyse	Metaanalyse	++	++	Klinisch relevant	kein Vorteil VAP-spezifischer Scores zur Letalitäts-prädiktion, beste Datenlage für etablierte ITS-Scores APACHE-II, SAPS und SOFA
-------------------------	---	-------	------------	-------------	-------------	----	----	-------------------	--

Empfehlung 4

Welche Rolle haben Biomarker für die Diagnose der HAP und die Diagnose der Sepsis im Rahmen der HAP?

Der Einsatz von Biomarkern zur Diagnose der HAP ist nicht zu empfehlen, da keine ausreichende Evidenz für eine zusätzliche, von anderen Parametern unabhängige Aussagekraft vorliegt. Procalcitonin soll bei Verdacht auf Sepsis im Rahmen der HAP als sensitiver Marker in der initialen Diagnostik eingesetzt werden. Laktat soll zur Diagnose des septischen Schocks im Rahmen der HAP eingesetzt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Hellyer TP 2015 [314]	Diagnostic accuracy of pulmonary host inflammatory mediators in the exclusion of ventilator- acquired pneumonia.	keine	150	multizentrische prospektive Observations-studie	ROC	++	Mediatoren prädiktiv	Unklare externe Validität. Aufwändige Messung	
Grover V 2014 [315]	A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study.	keine	91	prospektive monozentrische Observations-studie	Diskriminative Analyse	(+)	Bioscore prädiktiv	Single Center Studie. Unklare externe Validität. Aufwändige Messung. Ergebnisse wenig diskriminativ	
Shi Y 2014 [316]	Procalcitonin kinetics and nosocomial pneumonia in older patients.	keine	60	prospektive monozentrische Observations-studie	ROC	(+)	PCT prädiktiv für Therapieansprechen	Bestätigt PCT als Marker des Therapie-ansprechens (zusammen mit CPIS), auch bei Patienten ≥ 65 Jahren	
Palazzo SJ 2012 [317]	Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells- 1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia.	keine	45	prospektive monozentrische Observations-studie	ROC	(+)	sTREM-1 nicht prädiktiv	bestätigt andere Studien in diesem Punkt	
Cassery B 2015 [156]	Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database	keine	28.150	database	multivariate Analyse	++	Lactat > 4 prädiktiv (Mortalität)	unterstützt Lactatmessung bei Sepsis	
Shankar-Hari M 2016 [157]	Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock	keine	166479	Task force mit Konsensus nach Analyse Lit.	Metaanalyse, Delphi-Prozess, Analyse Kohortenstudien	++	Neue Definition Sepsis/sept. Schock	unterstützt Lactatmessung bei Sepsis+Hypotension	
Gu WJ 2015 [158]	Early lactate clearance- guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled	keine	547	Metaanalyse	Metaanalyse	+	Lactat clearance korreliert mit Überleben	unklar bei limitierter Fallzahl und teils inkompletten Infos	

Empfehlung 7

Welche mikrobiologischen Untersuchungen sollten aus respiratorischen Materialien durchgeführt werden?

Bei nosokomialer Pneumonie sollen mindestens semiquantitative Kulturen aus qualitativ hochwertigen unteren Atemwegsmaterialien wie tracheobronchialen Aspirat (TBAS) oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) angelegt werden. Die resultierenden Keimzahlen haben orientierenden Wert und sind nicht als unabhängige Prädiktoren des Vorliegens einer Pneumonie zu betrachten, vielmehr im klinischen Kontext zu interpretieren. Starke Empfehlung, Evidenz A

Darüberhinaus sollte eine Ausstrichdiagnostik zur Validierung der Probe erfolgen. Die Ergebnisse eines Gram-Präparats haben keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der später isolierten Spezies. Dagegen hat ein negatives Gram-Präparat bei nicht antibiotisch vorbehandelten Patienten einen hohen negativen prädiktiven Wert. Im Falle einer geringen Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Pneumonie kann ein negatives Gram-Präparat bei nicht vorbehandelten Patienten den Verzicht auf eine antimikrobielle Therapie stützen. Schwache Empfehlung, Evidenz B

Molekulargenetische Untersuchungen zum gleichzeitigen Nachweis mehrerer Erreger sollen nicht durchgeführt werden. Starke Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Kunze N 2015 [173]	Point-of-care multiplex PCR promises short turnaround times for microbial testing in hospital-acquired pneumonia - an observational pilot study in critical ill patients.	keine	40	prospektive monozentrische Observationsstudie	deskriptiv	(+)	negativ	Univero System ungeeignet als POC Test	
Danin PE 2015 [318]	Description and microbiology of endotracheal tube biofilm in mechanically ventilated subjects.	keine	24	prosp. observativ	Mikroskopie von ET tuben	+	Bakterien persistieren bis Extubation i. Biofilm	Pathophysiologie	
Berton DC 2014 [170]	Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia.	keine	1243	Cochrane Meta-Analyse von RCTs	Metaanalyse	++	negativ	Kein Unterschied im Überleben und anderen Punkten zwischen quant. und qual. Kulturen sowie zwischen invasiv und nichtinvasivem Zugang	
Gottesman T 2014 [163]	The accuracy of Gram stain of respiratory specimens in excluding Staphylococcus aureus in ventilator-associated pneumonia.	keine	114	prospektive monozentrische Observationsstudie	Vergleich mit Kulturen	++	Gramfärbung negativ prädiktiv für S. aureus, nicht jedoch für Gram-negative	eingeschränkt	
Liu C 2014 [165]	Microscopic examination of intracellular organisms in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective multi-center study.	keine	102	multizentrische prospektive Observationsstudie	Vergleich mit Kulturen und Gram	(+)	ICOs mäßig prädiktiv für VAP bei quant. Kulturen als Referenz	eingeschränkt	
O'Horo JC 2012 [164]	Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis.	keine	2510	Metaanalyse	Metaanalyse	++	PPV f. VAP 40%, NPV 91%	eingeschränkt durch Inkonsistenzen des Studienmaterials	
Vincent JL 2015 [172]	Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections.	molekulare Diagnostik	529	observativ, multizentrisch	PCR/Massenspektrometrie	+	Sens. PCR > Kultur	Methodenvergleich relevant, allerdings "weicher" Outcome - parameter	in bis zu 57% Änderung Therapie

Douglas IS 2015 [174]	Rapid automated micro-scopy for microbiological surveillance of ventilator-associated pneumonia.	automat. Mikroskopie	77 BAL, 33 pat.	observativ	Kultur vs autom. Mikroskopie	(+)	Sens. 100% (AM vs Kultur); Spez. 97%	Limitiert durch Inkonsistenzen	kleine Fallzahl, nur 1 VAP, nur wenig klin. Infektionen
Huttner A 2014 [171]	Polymerase-chain reaction/electrospray ionization-mass spectrometry for the detection of bacteria and fungi in bronchoalveolar lavage fluids: a prospective observational study.	molekulare Diagnostik	94	prospektive, observativ	PCR/Massenspektrometrie (PCR) vs Standard (S)	+	Konkordanz PCR/S 45%, bei PPM 66%; in 21% wurden S-Befunde durch PCR nicht erkannt	Technisch relevanter Methodenvergleich	zeigt, dass molekulare Diagnostik Standard noch nicht ersetzen kann

Empfehlung 8

Wann ist eine invasive Diagnostik, wann eine nichtinvasive Materialgewinnung vorzuziehen?

Eine invasive ist einer nichtinvasiven Diagnostik bei VAP nicht überlegen, so dass die Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik in Abhängigkeit von der lokalen Logistik, differenzialdiagnostischen Erwägungen, aber auch möglichen therapeutischen Aspekten einer endoskopischen Untersuchung getroffen werden soll. Kontraindikationen zur Durchführung einer Bronchoskopie mit BAL sind zu beachten. Starke Empfehlung, Evidenz A

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Corrêa Rde A 2014 [319]	Quantitative culture of endotracheal aspirate and BAL fluid samples in the management of patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial.	keine	73	prospektive monozentrische Observationsstudie	Überlebensanalyse	(+)	negativ	kein Unterschied im Überleben	Studie deutlich unterpower
Berton DC 2014 [170]	Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia.	keine	1243	Cochrane Meta-Analyse von RCTs	Metaanalyse	++	negativ	Kein Unterschied im Überleben und anderen Punkten zwischen quant. und qual. Kulturen sowie zwischen invasiv und nichtinvasivem Zugang	
Boyer A 2012 [320]	Direct testing of bronchoalveolar lavages from ventilator-associated pneumonia patients.	keine	39	prospektive monozentrische Observationsstudie	Vergleich mit konventioneller Resistenztestung	(+)	Direkter E-Test in guter Übereinstimmung mit konventioneller Resistenztestung	Relevanz heute durch neue automatisierte Techniken fraglich	
Conway Morris A 2010 [153]	Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia.	keine	72	prospektive monozentrische Observationsstudie	ROC	+	BALF interleukin-1b (IL-1b), IL-8, granulocyte colony-stimulating factor und macrophage inflammatory protein-1a hatten alle ein mäßig prädiktives Potential für VAP mäßig	Aufwändige Messung. Dennoch > 10% Fehler Fragliche externe Validität	

Empfehlung 9

Welche Standards werden bei der Materialgewinnung empfohlen?

Die nichtinvasive Materialgewinnung soll mithilfe steriler Katheter und Auffanggefäße erfolgen. Falls eine Bronchoskopie durchgeführt wird, sollen die im Hintergrundtext aufgeführten, auf dem Konsensus erfahrener Untersucher beruhenden Empfehlungen zur Durchführung der Endoskopie bei Pneumonien beachtet werden. Starke Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Kneidinger N 2013 [192]	Storage of bronchoalveolar lavage fluid and accuracy of microbiologic diagnostics in the ICU: a prospective observational study.	keine	259	prospektive monozentrische Observationsstudie	deskriptiv	++	BALF bei 4 Grad über 24h ohne Qualitäts-einbuße lagerbar	praktisch relevant	

Empfehlung 10

Wann und wie soll eine mykologische Diagnostik erfolgen?

Auf eine gezielte Candidadiagnostik aus Atemwegsmaterialien soll bei HAP verzichtet werden, da Hefepilzinfektionen als Ursache nosokomialer Pneumonien bei Patienten ohne definiertes Immundefizit extrem selten sind. Starke Empfehlung, Evidenz B

Eine Aspergillusdiagnostik soll auch bei Patienten ohne definiertes Immundefizit erwogen werden, wenn Prädispositionen wie eine strukturelle Lungenerkrankung, eine rheumatologische Grunderkrankung oder eine Leberzirrhose vorliegen und/oder hinweisende Infiltrate in der CT des Thorax zur Darstellung kommen, die mit einer invasiven Aspergillose assoziiert sein können. Der Nachweis von Galaktomannan-Antigen aus der BAL ist dem Nachweis im Blut überlegen und stellt bei der diagnostischen Abklärung eine Ergänzung zur histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchung von Lungengewebe dar. Wenn Biopsien nicht durchgeführt werden können, trägt eine positive Aspergilluskultur und/oder ein Galaktomannan-Antigentest aus der BAL zu einer wahrscheinlichen Diagnose bei. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Heyland D 2011 [321]	Serum β -d-glucan of critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia: preliminary observations.	keine	57	observativ	ROC Analysis	+		nein	bei niedriger Fallzahl Stellenwert von BDG /Prädiktion therapiebedürftige Candida-infektion fraglich
Albert M 2014 [322]	Candida in the respiratory tract secretions of critically ill patients and the impact of antifungal treatment: a randomized placebo controlled pilot trial (CANTREAT study).	keine	60	RCT	RCT	+	Anidulafungin = Placebo	nein	niedrige Fallzahl, keine relevante Aussage möglich

Empfehlung 11

Wann und wie sollte eine virologische Diagnostik erfolgen?

Eine routinemäßige Diagnostik bei Patienten mit HAP auf respiratorische Viren wird nicht empfohlen. In der Influenza-Saison sollte eine Diagnostik auf Influenza insbesondere bei Intensivpatienten erfolgen. Hierzu sollten molekulare Testverfahren verwendet werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
van Someren Gréve F 2016 [203]	Clinical practice of respiratory virus diagnostics in critically ill patients with a suspected pneumonia: A prospective observational study.	n.a.	1452 (HAP, n=740)	Prospective observational study	descriptive	+	Virus testing ordered at the discretion of the physician, HAP patients were tested significantly less often than CAP patients	low due to low patient numbers	Only 95/740 patients with HAP were tested for viral pathogens
Liao RS 2012 [204]	An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility for the elderly in Oregon.	n.a.	44	Epidemiological outbreak investigation	descriptive	(+)	Multiplex-PCR identified the causal pathogen	eingeschränkt	HMPV attack rate 36%; limited number of patients
Huzly D 2015 [207]	Characterisation of nosocomial and community-acquired influenza in a large university hospital during two consecutive influenza seasons.	n.a.	218	Single-center retrospective study	descriptive	+	Stable rate (20%) of nosocomial influenza over different seasons	bestätigt andere Studien	n=52 with nosocomial influenza
Hagel S 2016 [206]	Characteristics and management of patients with influenza in a German hospital during the 2014/2015 influenza season.	n.a.	835	Single-center retrospective study	descriptive	+	High rate of nosocomial influenza (35%) in single season	bestätigt andere Studien	n=70 with nosocomial influenza
Giannella M 2012 [205]	Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during the influenza season?		105	Single-center prospective observational study	descriptive	+	In 48% of patients influenza was not suspected on clinical grounds, yet laboratory confirmed	limitiert, single season, single center	Pilot study with limited number of patients; n=13 with nosocomial influenza
Chartrand C 2015 [209]	Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis.	n.a.		Systematic review and meta-analysis	Meta-analysis with random-effects model	+	High sensitivity of rapid antigen tests for RSV in children, low sensitivity in adults	Study suggests that low sensitivity of rapid antigen tests in adults may preclude their use in this population	Pooled sensitivity and specificity were 80% (95% confidence interval [CI], 76% to 83%) and 97% (95% CI, 96% to 98%). Different reference standards used.
Chen JH 2016 [211]	Clinical Evaluation of the New High-Throughput Luminex NxTAG Respiratory Pathogen Panel Assay for Multiplex Respiratory Pathogen Detection	n.a.	284	Diagnostic accuracy study	descriptive	+	Agreement between NxTAG and reference assay in 98.8% of positive targets	limitiert!	Sensitivity and specificity of the NxTAG-RPP were 98.9% (95% confidence interval [CI], 97.2 to 99.7) and 99.0 (95% CI, 98.6 to 99.2).
Hong HL 2014 [202]	Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia.	n.a.	262	Prospective cohort study	descriptive	(+)	Viral infection not uncommon in patients with severe HAP	unklar	Viruses identified in 22% of patients with HAP; single center study from Korea

Empfehlung 12

Wann soll die antimikrobielle Therapie begonnen werden?

Die antibiotische Therapie soll nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial so früh wie möglich erfolgen. Bei Patienten mit sepsisassoziierter Organdysfunktion ist eine Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Stunde anzustreben. Nicht sofort verfügbare diagnostische Maßnahmen sollen die Einleitung der Therapie nicht verzögern. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Muscudere JG 2012 [323]	The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome.	n.a.	739	posthoc Analyse eines RCT (Meropenem +/- Ciprofloxacin)	MV	(+)	Inadäquate empirische Therapie erhöht Letalität OR 3.05 (95% confidence interval, 1.25- 7.45; P = .01)	kaum relevant, da alle Patienten so früh wie möglich behandelt wurden	Frühzeitige Therapie hat keinen Vorteil, wenn sie den Erreger nicht erfasst (Ursache für Versagen hier v.a. MDR Pseudomonas aeruginosa und MRSA)
Kalil AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.			ATS/IDSA Leitlinie					Aktuelle Empfehlungen US Fachgesellschaften

Empfehlung 13

Welche Optionen der kalkulierten Therapie sind bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie ohne erhöhtes Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) zu empfehlen?

Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für MRE gehören Aminopenicilline/Betalaktamaseinhibitor, Cephalosporine der Gruppe 3a und pneumokokkenwirksame Fluorchinolone zu den empfohlenen Therapieoptionen. Die Substanzwahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden. Starke Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Vasudevan A 2014 [324]	A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study.	keine	1474	observativ	MV	+	moderat	gering	Siehe E13
McMillian WD 2010 [325]	Utility of ampicillin- sulbactam for empiric treatment of ventilator-associated pneumonia in a trauma population.	Keine		monozentrisch, retrospektive Kohorte	Antibiogram	(+)	fraglich	keine, da nicht generalisierbar	kleine US Kohorte ohne ausreichend klinische Angaben

Empfehlung 14

Welche Optionen der kalkulierten Therapie sind bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und erhöhtem Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) zu empfehlen?

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für MRE sollen zur kalkulierten Monotherapie oder initial in Kombination eingesetzt werden:

- Piperacillin/Tazobactam
- Cefepim
- Imipenem
- Meropenem
- Ceftazidim soll nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz eingesetzt werden
- Als Kombinationspartner werden Aminoglykoside oder pseudomonaswirksame Fluorchinolone empfohlen (siehe Tabelle 12)

Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden. Starke Empfehlung, Evidenz B

Bei Verdacht auf eine MRSA-Infektion soll eine gegenüber MRSA wirksame Substanz hinzugefügt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Vasudevan A 2014 [324]	A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients - prospective observational study.	keine	1474	observativ	MV	+	(+)	fraglich	nur 25% Pneumonie, Definitionen unpräzise
Chan JD 2012 [326]	Active surveillance cultures of methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a tool to predict methicillin-resistant S. aureus ventilator-associated pneumonia	keine	924	prospektiv, observativ	Prädiktiver Wert	++	hoher NPV	Relevant für Institutionen mit hoher MRSA Rate	
Awad SS 2014 [71]	A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia.	Ceftobiprol vs CTZ/Linezolid	781	RCT	ITT	++	bei VAP CBP < Standard	++	Negatives Ergebnis bei VAP evtl. Dosisproblem
Falagas ME 2014 [327]	Effectiveness and safety of high-dose tigecycline- containing regimens for the treatment of severe bacterial infections.	Tigecycline high-dose vs Imipenem	105 (RCT)	Metaanalyse (1RCT, Fallserien)	MA	(+)	nicht beurteilbar (nur 1 RCT)	Minimal (s. Kommentar)	RCT erreichte Rekrutierungsziel nicht. Keine belastbaren Daten zu Effektstärke und safety
Ramirez J 2013 [328]	Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia.	Tigecycline high-dose vs Imipenem	105	RCT	mITT	(+)	nicht beurteilbar (Phase 2)	minimal	s.o.
Kollef MH 2012 [218]	A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia.	Doripenem vs Imipenem i.late-onset VAP	274	RCT	mITT	+	D < I (clin.cure)	hoch, da Risiko von Doripenem in der gewählten Applikation gezeigt	vorzeitig gestoppt nach numerisch schlechterem Ergebnis f. Doripenem. Vergleich-barkeit eingeschränkt bei unterschiedlicher Applikation (Infusionsdauer) und Therapie-dauer zwischen den Studienarmen
Freire AT 2010 [108]	Comparison of tigecycline with imipenem for treatment of hospital-acquired pneumonia	Tigecycline vs Imipenem	945	RCT	CE, c-mITT	++	CE: 67.9(T) vs 79.2(I); bei VAP T sign. < I	Hoch, da Exzess- Risiko in der Subgruppe mit VAP gezeigt	FDA Warnung

Wooten DA 2013 [329]	Risk factors for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia.	keine	619	observativ	MV	+	unklar	Relevant für Institutionen mit hoher MRSA Rate	keine getrennte Analyse CAP/HAP, keine Analyse NPV/PPV
Kalil AC 2013 [273]	Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis.	Linezolid vs Vancomycin i. HAP	4026	Metaanalyse von RCTs	MA	++	L = V	++	incl. 1 Studie bei Immundefizit
Florescu DF 2012 [222]	What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression.	Colistin vs control	344	Metaanalyse	MA	(+)	Colistin = "control"	Bislang einzige MA bei VAP zu diesem Thema	Kombination sehr heterogener Studien (Design, Applikation, Kontrollen), nur 2 RCT, kleine Fallzahl

Empfehlung 15

Wann sollte eine Mono-, wann eine Kombinationstherapie bei erhöhtem Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) gewählt werden?

Bei Patienten ohne sepsisassoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung soll eine initiale Monotherapie mit einer pseudomonaswirksamen Substanz bevorzugt werden.

Eine kalkulierte Kombinationstherapie soll Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen multiresistenter Erreger und sepsisassoziierter Organdysfunktion bzw. invasiver Beatmung vorbehalten bleiben. Nach 48 bis 72 Stunden soll die Notwendigkeit der Kombinationstherapie überprüft und bei Nachweis eines empfindlichen Erregers bzw. Stabilisierung des Patienten auf eine Monotherapie deeskaliert werden (Einzelheiten siehe E18).

Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Martin-Loeches I 2013 [41]	Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors.	keine	689	prospektiv, observativ	MV	++	> 25% Prävalenz MRE Risiko f. MRE-VAP b. early onset	Übertragbarkeit fraglich	
Corey GR 2014 [230]	Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival.	keine	1503	post hoc Analysis Zulassungsstudien	28 d Mortalität nach ATS Kriterien	+	T = V (noninferiority)	++	28d-Überleben niedriger unter Telavancin bei Crea-Clearance < 50 ml/min.
Planquette B 2013 [330]	Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. predictive factors of treatment failure.	keine	393	retrospektiv, Database	MV	++	n.a.	Analyse von Risikofaktoren trotz retrospekt. Design relevant	Kombinationstherapie ohne Einfluss auf Therapieversagen
Park SY 2012 [331]	Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic Pseudomonas aeruginosa pneumonia.	keine	100	retrospektiv	MV	+	n.a.	(+)	hoher Anteil mit Immundefizit, CA/HA nicht getrennt
Rubinstein E 2011 [229]	Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens.	Telavancin vs Vancomycin in gram-pos. HAP	1503	2 gepoolte RCT	AT/CE	++	T = V (clin. response)	+	Nephrotox. T > V (16 vs 10%)
Peña C 2013 [228]	Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort.	keine	593	post hoc von prospektiver Kohorte	Cox regression	++	n.a.	+	Kombinationstherapie ohne Einfluss auf Mortalität; PA Bakteriämie mit geringem Anteil Pneumonie

Empfehlung 16

Wann soll eine vorzeitige Beendigung der Therapie erwogen werden?

Besteht trotz neu aufgetretener Infiltrate klinisch eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine HAP, soll die antibiotische Therapie nach drei Tagen beendet werden. Ergibt die Diagnostik eine sepsisassoziierte Organdysfunktion/einen septischen Schock mit anderem Fokus, ist die Therapie anzupassen. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Thomas Z 2015 [332]	A Multicenter Evaluation of Prolonged Empiric Antibiotic Therapy in Adult ICUs in the United States.	n.a.	660	multizentrische prospektive Observationsstudie	UV	(+)	V.a. VAP begründet 60% des Antibiotika-verbrauches auf Intensivstationen. Auf ITS mit einem invasiven Ansatz bei der VAP-Diagnostik werden ABX signifikant seltener über 72h gegeben.	+	
Kalil AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	n.a.		ATS/IDSA Leitlinie					Klinische Leitlinie
Raman K 2013 [333]	Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures.	keine	89	single center retrospective	UV	(+)	kein Unterschied early - late discontinuation	(+)	frühes Absetzen nach BAL Kultur, weitere Parameter nicht berücksichtigt

Empfehlung 17

Wann und nach welchen Kriterien soll der Therapieerfolg evaluiert werden?

Eine Reevaluation des Patienten soll 48-72 Stunden nach Beginn der Therapie erfolgen. Hierzu gehört die Beurteilung des klinischen Verlaufs, der Ergebnisse der initialen mikrobiologischen Diagnostik, der Röntgenverlaufsuntersuchung und von Biomarkern. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Shi Y 2014 [316]	Procalcitonin kinetics and nosocomial pneumonia in older patients.	n.a.	60	prospektive monozentrische Observationsstudie	ROC	+	PCTd3%; 29.5 10.8% vs 15.1 5.9%, P .009) bei Therapieerfolg vs kein Erfolg	relevant, da PCT die Aussage des CPIS verbesserte	nur Patienten über 65 Jahre
Boeck L 2011 [334]	Midregional pro-atrial natriuretic peptide and procalcitonin improve survival prediction in VAP.	n.a.	101	posthoc-Analyse eines multizentrischen RCT zur PCT gesteuerten De-eskalation	LRM	+	149 (93–278) 373 (114–784) 0.003 bei Überlebenden vs Verstorbenen für MR-proANP	potentiell relevant, neuer Biomarker mit höherer prognostischer Relevanz als PCT	

Empfehlung 18

Wann und wie soll eine Deeskalation, wann eine Fokussierung der Initialtherapie erfolgen?

Die Deeskalation soll 48-72 Stunden nach Therapiebeginn anhand der Ergebnisse der Reevaluation erfolgen. Bei klinischer Besserung, aber fehlendem Nachweis eines respiratorischen Pathogens soll die Deeskalation auf eine Monotherapie mit dem in der Initialkombination enthaltenen Betalaktamantibiotikum (1. Wahl) oder Fluorchinolon (2. Wahl) erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz B

Bei Nachweis eines respiratorischen Pathogens soll auf eine gezielte Monotherapie mit schmalem Spektrum umgesetzt werden. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde. Starke Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Kim JW 2012 [335]	Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial.	Imipenem/vancomycin mit strukturierter Deeskalation bei Erregernachweis vs. Standardtherapie	109	offener, mono-zentrischer RCT	mlTT	+	kein Unterschied in LOS oder Mortalität, mehr MRE-Selektion in imipenem/Vanco Gruppe	mäßig, da nur bei 29/53 Patienten eine De-Eskalation erfolgte, aber nur die Gesamtgruppen verglichen wurden	> 80% der Patienten in Kontrollgruppe erhielten Pip/Taz, frühzeitig Vancomycin hat die Letalität von MRSA-Infektionen nicht reduziert
Kalil AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	US-Leitlinie						Aktuelle Empfehlungen	
Joung MK 2011 [336]	Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia.	Deeskalation, mäßig strukturiert	137	retrospektiv observativ	MV	(+)	niedrigere Letalität bei Pat. mit Deeskalation	(+)	Kleine Fallzahl, wenig Pat. mit Deeskalation

Empfehlung 19

Wie lange sollen nosokomiale Pneumonien behandelt werden?

Die Therapiedauer soll im Regelfall sieben bis acht Tage betragen. Bei *S. aureus* Bakteriämie im Rahmen der HAP ist eine längere Therapiedauer von mindestens 14 Tagen erforderlich. Starke Empfehlung, Evidenz A
Procalcitonin (PCT) sollte nur im Rahmen von PCT-basierten Protokollen zur Steuerung der Therapiedauer eingesetzt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz B

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Kollef MH 2012 [218]	A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia.							Therapiedauer bei unterschiedlicher Antibiotikagabe in beiden Armen nicht vergleichbar	s. E14+B132
Capellier G 2012 [337]	Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment.	8 vs 15d	225	RCT		+	kein Unterschied 8 vs 15d	Klinisch relevantes Outcome	Ergänzt Chastre Studie für weniger krankes Kollektiv

File TM 2012 [338]	Duration and cessation of antimicrobial treatment.	n.a.	n.a.	nicht-systematischer review mit Fallbeispielen	n.a.	-	n.a.	bestätigt bestehende Empfehlung, weist aber darauf hin, dass bei <i>S. aureus</i> Bakteriämie und Haut- und Weichteilinfektionen länger therapiert werden muss und klinische Besserung kein sicheres Stoppkriterium ist	der Hinweis auf SABs ist wichtig und muss verankert werden (Therapiedauer mind. 14 Tage)
Pugh R 2011 [339]	Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital- acquired pneumonia in critically ill adults.	n.a.	1703	Cochrane Meta-Analyse von RCTs 2011	Meta-Analyse	++	kein Unterschied für 7-8 vs 10-15 Tage bzgl. Outcome, Rezidivrate bei NF-GNB allerdings erhöht (OR 2.18; 95% CI 1.14 to 4.16)	hoch, bestätigt bestehende Empfehlung, einschließlich der Steuerung durch Biomarker (PCT)	
Pugh R 2015 [241]	Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital- acquired pneumonia in critically ill adults.	MA	1088	Cochrane Meta-Analyse von RCTs 2015	Meta-Analyse	++	kein Unterschied 7-8 vs 10-15 Tage bzgl. Outcome, AB-Exposition geringer, Rezidivrate bei NF-GNB weiterhin erhöht	++	Update der Cochrane Metaanalyse von 2011 unter Einschluss neuerer Studien; weiterhin keine ausreichende Evidenz bei HAP (Non-VAP)
Kalil AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	US-Leitlinie							aktuelle Empfehlungen ATS/IDSA
Dimopoulos G 2013 [340]	Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis.	keine	442	SR + MA	Metaanalyse	++	kein Unterschied 7-8 vs 10-15 Tage bzgl. Outcome	Bestätigt Vorstudien	
de Jong E 2016 [247]	Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled,	Steuerung Therapiedauer durch PCT	1575	RCT	AB-Exposition (DDD); Therapiedauer	++	Therapiedauer 5 (PCT) vs 7d; Mortalität (28d9 ebenfalls niedriger	++	65% pulmonaler Sepsisfokus

Empfehlung 21

Sollte eine „Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis“ (VAT) antimikrobiell therapiert werden?

Bei beatmeten Patienten stellt eine VAT möglicherweise einen Risikofaktor für die Entwicklung einer VAP dar. Eine Antibiotika-Therapie kann nicht empfohlen werden, da hierfür keine ausreichende Evidenz besteht. Keine Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Nseir S 2014 [254]	Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia.	Abx einer VAT	screening 1710, Einschluss 122 mit VAT	multizentrische prospektive Observations- studie	Inzidenz einer VAP nach Abx der VAT	(+) Entschei- dung zur Therapie der VAT lag beim behand- elnden Arzt	resistenzgerechte Abx bei VAT ist mit geringerem Auftreten von VAP korreliert	+	Observationsstudie mit klinisch bedeutsamen Ausschlusskriterien (Tracheotomie, vorangegangene HAP/VAP), sodass die profitierende Patientengruppe eng umrissen ist: akut erkrankte Patienten ohne langwierigen Klinikaufenthalt mit kurzer Beatmungsdauer. Therapie von VAT Episoden bei Langzeitbeatmeten ist in der Studie nicht adressiert
Palmer LB 2014 [256]	Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit.	zusätzliche inhalative Abx mit Vancomycin +/- Amino- glycosid bei MRE Risiko- Patienten, Indikation zur systematischen. Abx lag beim behandelnden	47	monozentrisch, doppelblind, placebo- kontrolliert	mikrobiolo- gisches Outcome	+	inhalative Abx eradiziert MRE im Respirationstrakt und vermindert den CPIS	+	
Bouza E 2013 [341]	Pre-emptive broad- spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients.	präemptives Abx mit Meropenem + Linezolid bei Hochrisikopati- enten zur Verhinderung von VAT und VAP	78	monozentrisch, Interventionsgru- ppe, Standard of care	VAT und VAP Rate, Zeit bis zum Auftreten einer VAT/VAP, Liegedauer ITS und KH, Antibiotika- verbrauch, Clostridien- infektionen, Mortalität,	(+)	präemptives Abx mit Meropenem/Linezolid verzögert die Entwicklung von VAT/VAP und reduziert die VAT/VAP Rate. Auftreten von Resistenzen gegenüber Linezolid.	Beobachtungen zur Resistenz	monozentrisch, sehr breite Abx, Resistenzentwicklung nachgewiesen
Joseph NM 2010 [342]	Ventilator-associated pneumonia: role of colonizers and value of routine endotracheal aspirate cultures.	regelmäßige Kulturen aus Trachealsekret	200	monozentrisch, Beobachtung	Abx bei VAP anhand von Surveillance- kulturen aus dem Trachealsekret	(+)	VAP sollte bei Nachweis von Pseudomonas, Acinetobacter oder MRSA in den Kulturen aus Trachealsekret zusätzlich mit entsprechend wirksamen Abx behandelt werden.	(+)	monozentrisch, Beobachtung

Kalil AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	aktuelle amerikanische Empfehlungen					keine generelle Empfehlung zur Therapie einer VAT, da nur eine RCT mit möglichem Bias vorliegt, und nur wenige Beobachtungsstudien. Nachteile überwiegen möglicherweise die erhofften Vorteile. mögliche Ausnahme: VAT im Weaning		derzeit nicht genügend Studien, um klare Empfehlung abgeben zu können
Craven DE 2013 [343]	Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia.	Keine	188	Beobachtung	Progression Kolonisation - Tracheobronchitis - VAP	(+)	VAT in 11% (n=21) der Patienten, davon 29% Progression zu Pneumonia. Mehr Beatmungstage und mehr ICU - Tage bei VAT / VAP, keine erhöhte Mortalität	(+)	VAT als VAP-Risikofaktor
Martin-Loeches I 2015 [344]	Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study.	nein	2960	prospektive, observativ, multizentrisch	Inzidenz und Verlauf	+	VAT in 11%, Pat. mit appropriate AB hatten bessere Prognose als inappropriate AB	(+)	keine Vergleichsgruppe ohne Antibiotika

Empfehlung 22

Wann ist eine inhalative antimikrobielle Therapie der VAP (allein/in Kombination mit systemischer Therapie) indiziert?

Eine inhalative Antibiotika-Therapie kann derzeit nicht generell empfohlen werden. Bei Vorliegen multiresistenter Gram-negativer Erreger, die nur auf Colistin und/oder Aminoglykoside empfindlich sind, sollte eine ergänzende inhalative Therapie mit hierfür geeigneten Verneblern zusätzlich zur systemischen Antibiotikatherapie erwogen werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C.

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Palmer LB 2014 [256]	Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit.	zusätzliche inhalative Abx mit Vancomycin +/- Aminoglycosid bei MRE Risikopatienten, Indikation zur systemischen Abx lag beim behandelnden Arzt	47	RCT, monozentrisch	mikrobiologisches Outcome	+	inhalative Abx eradiziert MRE im Respirationstrakt und vermindert den CPIS	klinische Relevanz	

Montgomery AB 2014 [345]	A randomized double-blind placebo-controlled dose- escalation phase 1 study of aerosolized amikacin and fosfomycin delivered via the PARI investigational eFlow® inline nebulizer system in mechanically ventilated patients.	Applikation von Amikacin und Fosfomycin über Oszillations- vernebler	9	Phase I Studie	Messung der Abx Konzentration in Plasma und Trachealsekret	+	n..	lediglich technische Relevanz (Vernebler und Deposition)	
Niedermaier MS 2012 [346]	BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia.	Applikation von Amikacin in einer speziell für die Inhalation geeigneten Zubereitung und mittels speziellem Inhalations- device (Oszillations- vernebler)	67	multizentrisch, RCT, Phase II	Amikacin Konzentration im Trachealaspirat , Klinisches Outcome, Abx Verbrauch, primär Safety, Tolerabilität.	+	Konzentration von > 6,4mg/ml Amikacin im Trachealaspirat wird mit einer 2 x tgl. inhalativen Gabe erreicht. Hierunter Rate von Therapie-versagen geringer, und weniger systemischer Abx Verbrauch.	lediglich Phase II Studie, Ziel Safety und Tolerabilität	
Lu Q 2011 [347]	Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator- associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa.	Applikation von Ceftazidim/ Amikacin inhalativ vs. intravenös	40	monozentrische RCT	Klinisches und mikrobiologisches Outcome	+	inhalative und intra-venöse Applikation gleichwertig hinsichtlich Therapieerfolg, Postulation, dass inhalative Therapie geringere Resistenzentwicklung bewirkt	+	Geringere Resistenz-entwicklung unter inhalativer Abx ist lediglich eine Vermutung
Rattanaumpawan P 2010 [348]	Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria.	Applikation von inhalativem Colistin zusätzlich zur Abx gewählt durch den behandelnden Arzt	100	monozentrisch, RCT	klinisches und mikrobiologisches Outcome	+	kein zusätzlicher klinischer Nutzen durch inhalatives Colistin, lediglich verbessertes mikrobiologisches outcome	(+)	kein Zusatznutzen von inhalativem Colistin im Vergleich zur klinisch gewählten Standardtherapie
Kalil AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.	aktuelle Empfehlungen der IDSA / ATS					bei HAP/VAP durch gramnegative Erreger, die nur noch gegen Aminoglykoside und Polymyxine sensibel sind, sowie durch Carbapenem-resistente Erreger oder durch <i>Acinetobacter baumannii</i> mit lediglich Sensibilität gegenüber Polymyxinen sollte zusätzlich zur systemischen Abx auch eine inhalative Abx durchgeführt werden.		schwache Empfehlung, sehr geringer Evidenzgrad

Tumbarello M 2013 [258]	Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria.	Colistin iv. +/- Colistin aerosiliert bei VAP durch (nur noch Colistin-sensible) <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	208	retrospektive Fall- Kontroll-Studie	klinisches und mikrobiologisches Outcome	+	höhere klinische Heilungsrate, weniger Beatmungstage unter Colistin-Aerosol. Kein Effekt auf Gesamtsterblichkeit, Dauer des Intensivaufenthaltes, ANV-Häufigkeit	+	Zusatznutzen inhalativen Colistins bei ausschließlich Colistin-sensiblen GNB
Zampieri FG 2015 [264]	Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis	keine	812 Pat. aus 12 Studien	syst. Review und Metaanalyse zu aerosilierten Antibiotika bei VAP	Primärer Endpunkt: Clinical cure	(+)	primärer Endpunkt gerade erreicht; aufgrund heterogenem Outcome zwischen den Studien Ergebnis aber "inconclusive"	unklar	Evidenz grenzwertig
Valachis A 2015 [263]	The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis.	keine	insgesamt 690 Pat. aus 16 Studien bis 6/2013	- syst. Review und Metaanalyse zu aerosiliertem Colistin bei VAP	Clinical cure	(+)	Aerosiliertes Colistin verbessert Outcome	+	Evidenz grenzwertig
Arnold HM 2012 [261]	Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of	Einfluss einer zusätzlichen inhalativen	93	retrospektive, monozentrische Kohortenstudie	Dauer von Beatmung, Aufenthalt	(+)	Geringere Sterblichkeit trotz längerer Therapie und höherem APACHE II - Score unter aerosilierten Antibiotika	+	Im Verlauf Ausschluss von Patienten mit geänderten Therapiezielen (Palliation)
Lu Q 2012 [103]	Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Inhalative Colistin-Aminoglykosid VAP durch MDR A. <i>baumannii</i> und <i>P. aeruginosa</i> im Vergleich zu Standardtherapie bei sensiblen Stämmen.	122 (Standardtherapie) + 43 (inhal.) = 165 Patienten	prospektive, monozentrische Vergleichsstudie	klinisches Outcome	(+)	Inhalative Colistintherapie +/- i.v. Aminoglykosid (3d) ist hinsichtlich klinischer Heilung und Sterblichkeit einer i.v. Therapie (Betalaktam + Aminoglykosid oder Chinolon) nicht unterlegen	+	stützt Konzept Inhalation

Empfehlung 23

Wie sieht die adäquate gezielte Therapie aus bei Nachweis von Infektionen mit:

MRSA - Pseudomonas aeruginosa - Acinetobacter baumannii - Stenotrophomonas maltophilia - ESBL-bildenden Enterobakterien - Carbapenem-resistenten Enterobakterien?

Bei der gezielten Therapie der HAP soll die Substanzauswahl nach den folgenden Kriterien erfolgen:

- MRSA: als bewährte Antiinfektiva sollen in der Monotherapie Vancomycin oder Linezolid eingesetzt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B
- *P. aeruginosa* : Ceftazidim, Cefepim, Piperacillin, die Carbapeneme Imipenem und Meropenem sowie Ciprofloxacin und Levofloxacin sind wirksame Therapieoptionen. Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen sollte eine Therapie mit Colistin erfolgen; eine Kombinationstherapie ist hierbei anzustreben, möglichst in Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen. Starke Empfehlung, Evidenz C
- ESBL-Stämme: Bei ESBL-positiven Enterobakterien sollen Carbapeneme eingesetzt werden. Starke Empfehlung, Evidenz C
- CRE-Stämme: Bei zusätzlicher Resistenz gegen Carbapeneme kommt Colistin zum Einsatz, möglichst in Kombinationstherapie nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen. Als Kombinationspartner kommen nach in vitro-Testung und unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums Aminoglykoside, Fosfomycin, ein Carbapenem und Ceftazidim/Avibactam in Betracht. Starke Empfehlung, Evidenz C
- *Acinetobacter baumannii* : Imipenem oder Meropenem sind in Deutschland meist noch wirksam und dann Mittel der Wahl. Bei Carbapenemresistenz soll Colistin, möglichst in Kombination mit einer weiteren in vitro wirksamen Substanz nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen eingesetzt werden. Starke Empfehlung, Evidenz C
- *Stenotrophomonas maltophilia* : Zunächst ist die klinische Relevanz des Isolats zu prüfen. Bei in vitro-Empfindlichkeit soll Co-Trimoxazol eingesetzt werden. Bei Resistenz gegenüber Co-Trimoxazol soll eine ergänzende Sensibilitätsprüfung auf weitere Therapieoptionen nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen erfolgen. Starke Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
López-Cortés LE 2014 [303]	Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> : analysis of a multicentre prospective cohort.	observational	101	multizentrisch prospektiv	Multivariate Analyse	+	Kein Unterschied für Mono versus Kombinations-therapie	begrenzt	
Peyrani P 2014 [271]	Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> treated with linezolid compared with vancomycin: results from the IMPACT-HAP study.	Observational	188	Multizentrisch retrospektiv observational		+	Höherer klinische Heilungsrate mit Linezolid versus Vancomycin	bestätigt andere Studien, Methodik allerdings angreifbar, wenn auch Propensity matched	
Torres A 2014 [276]	Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure.	Posthoc Analyse eines Phase 3 Studie	1266	Posthoc Analyse	Sekundäre Analyse zweier gepoolter Studien, deskriptive Statistik plus Chi Quadrat Tests	+	Nicht Unterlegenheit von Telavancin gegenüber Vancomycin bei Patienten ohne Niereninsuffizienz	Begrenzt durch Design	
Luyt CE 2014 [280]	Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ventilator-associated pneumonia.	Observational	169	Monozentrisch prospektiv observational	Multivariate Analyse	+	Äquipotenz von Imipenem, Doripenem und Meropenem bei VAP durch <i>P. aeruginosa</i>	Begrenzt, da geringe Fallzahl und kein Ersatz für RCT	
Durante-Mangoni E 2013 [300]	Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> : a multicenter, randomized clinical trial.	Randomisiert kontrolliert	210	Multizentrisch randomisiert, open Label	Logistische Regression und reverse Kaplan Meier Überlebenszeit-analyse	++	Höhere Eradikation durch Kombination von Colistin mit Rifampicin jedoch Mortalität nicht verändert	Relevanter Beitrag zur Frage der Kombinationstherapie	

Aydemir H 2013 [301]	Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia.	Offen randomisiert	43	Monozentrisch offen, prospektiv, randomisiert	Univariate und deskriptive Statistik	+	Bestätigt andere Studien, dass die Kombination aus Rifampicin und Colistin die Erradikationsrate verbessert	Trotz geringer Fallzahl relevant, da wenig Daten vorhanden	
Wunderink RG 2012 [272]	Linezolid in methicillin- resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study.	Randomisiert Doppel- blind,	796	Multizentrisch randomisiert	Sekundärer Überlegenheits-nachweis über die Konfidenzintervalle	++	Non Inferiority Linezolid versus Vancomycin und Überlegenheit clin. cure, jedoch kein 60 Tage Mortalitätsunterschied	++	
Rubinstein E 2011 [229]	Telavancin versus vancomycin for hospital- acquired pneumonia due to gram-positive pathogens.	Doppel blinder Vergleich	1503	Multizentrisch prospektiv randomisiert, Parallel gruppiert	gepoolte Analyse, Post hoc Analyse der Heilungsrate	+	Non inferiority von Telavancin gegenüber Vancomycin	Relevant, da Definition der Indikation zu Alternativtherapie. Allerdings keine Standardisierung der Vancomycin-Dosierung	
Kalil AC 2013 [273]	Treatment of hospital- acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis.	Metaanalyse	4026	systematischer Review	Pooled Data analysis, mit einem "random-effects model"	++	Kein Vorteil von Vancomycin oder Linezolid	+	
Chuang YC 2014 [299]	Effectiveness of tigecycline- based versus colistin- based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in a critical setting: a matched cohort analysis.	Observational retrospektiver Vergleich	294	Retrospektiv	Propensity Score Matching	+	Erhöhte Mortalität bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten, vor allem bei hohen Spiegeln	Bestätigt FDA-Warnung	
Kalin G 2014 [302]	Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator- associated pneumonia.	Observational	89	Retrospektiv, monozentrisch	Deskriptive Statistik	(+)	Keine Signifikanz, aber Tendenz in der klinischen Heilungsrate durch die Kombinationstherapie	fraglich	

Empfehlung 24

Sollte bei nosokomialer Pneumonie eine prolongierte Applikation von Antiinfektiva bevorzugt werden?

Bei Patienten mit sepsisassoziierter Organdysfunktion und normaler/hochnormaler Nierenfunktion sollte nach initialer loading dose eine prolongierte Applikation von hierfür geeigneten Betalaktam-Antibiotika bevorzugt eingesetzt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Dulhunty JM 2013 [310]	Continuous infusion of beta- lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double- blind, randomized controlled trial.	continous (CI) vs intermittent (I) Infusion von AB	60	RCT	Clin Cure	(+)	clin endpoint CI > II	begrenzt	geringe Fallzahl, prim. Endpunkt nicht definiert
Dulhunty JM 2015 [311]	A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis.	continuous (CI) vs intermittent (I) Infusion von AB	432	RCT	ICU free days alive	+	CI = II	Klinisch relevant trotz eingeschränkter Übertragbarkeit HAP	schwere Sepsis, >50% pulm. Fokus
Roberts JA 2016 [312]	Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials.	continuous (CI) vs intermittent (I) Infusion von AB	632	MA	Metaanalyse aus 3 RCT	++	Hospital mortality CI < II	Erste Metaanalyse aus RCT zu diesem Thema	Effekt nur für Sepsis, nicht für HAP gezeigt
Abdul-Aziz MH 2016 [313]	Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis.	continous (CI) vs intermitt.bolus (IB) Gabe von AB	140	RCT, openlab	Clin Cure (1.)	+	Clin Cure 56 (CI) vs 34% (IB)	Klinisch relevant	Sepsis, > 50% pulm.Fokus

