

## S3-Leitlinie

### Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie.

K. Dalhoff<sup>1</sup>, M. Abele-Horn<sup>2</sup>, S. Andreas<sup>3</sup>, M. Deja<sup>4</sup>, S. Ewig<sup>5</sup>, P. Gastmeier<sup>6</sup>, S. Gatermann<sup>7</sup>, H. Gerlach<sup>8</sup>, B. Grabein<sup>9</sup>, CP. Heußel<sup>10</sup>, G. Höffken<sup>11</sup>, M. Kolditz<sup>11</sup>, E. Kramme<sup>1</sup>, H. Kühl<sup>12</sup>, C. Lange<sup>13</sup>, K. Mayer<sup>14</sup>, I. Nachtigall<sup>15</sup>, M. Panning<sup>16</sup>, M. Pletz<sup>17</sup>, P-M. Rath<sup>18</sup>, G. Rohde<sup>19</sup>, S. Rosseau<sup>20</sup>, B. Schaaf<sup>21</sup>, D. Schreiter<sup>22</sup>, H. Schütte<sup>23</sup>, H. Seifert<sup>24</sup>, C. Spies<sup>25</sup>, T. Welte<sup>26</sup>

- <sup>1</sup> Medizinische Klinik III, Pneumologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
- <sup>2</sup> Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Würzburg
- <sup>3</sup> Lungenfachklinik Immenhausen, Immenhausen
- <sup>4</sup> Charité, Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte, Berlin
- <sup>5</sup> Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Evangelisches Krankenhaus Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum, Herne und Bochum
- <sup>6</sup> Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin
- <sup>7</sup> Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum
- <sup>8</sup> Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin
- <sup>9</sup> Stabsstelle Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene am Klinikum der Universität München, München
- <sup>10</sup> Thoraxklinik Heidelberg gGmbH, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
- <sup>11</sup> Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Fachabteilung für Pneumologie, Dresden
- <sup>12</sup> St. Bernhard-Hospital Kamp-Lintfort GmbH, Klinik für Radiologie, Kamp-Lintfort
- <sup>13</sup> Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Borstel
- <sup>14</sup> Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Pneumologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen
- <sup>15</sup> Helios Klinikum Bad Saarow, Bad Saarow
- <sup>16</sup> Universitätsklinikum Freiburg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Freiburg
- <sup>17</sup> Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Jena, Jena
- <sup>18</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen
- <sup>19</sup> Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Pneumologie/Allergologie, Medizinische Klinik 1, Frankfurt am Main
- <sup>20</sup> Klinik Ernst von Bergmann Bad Belzig gGmbH, Pneumologisches Beatmungszentrum, Bad Belzig

- <sup>21</sup> Klinikum Dortmund gGmbH, Medizinischen Klinik, Pneumologie und Infektiologie, Dortmund
- <sup>22</sup> Helios Park-Klinikum Leipzig GmbH und Herzzentrum Leipzig GmbH, Universitätsklinik, Leipzig
- <sup>23</sup> Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH, Klinik für Pneumologie, Potsdam
- <sup>24</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Klinikum der Universität zu Köln, Köln
- <sup>25</sup> Charité, Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte, Berlin
- <sup>26</sup> Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Unter Mitwirkung der folgenden Wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Institutionen:  
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.; Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin; Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. und Robert Koch-Institut.

Verabschiedet von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften am 11.09.2017.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Klaus Dalhoff  
Medizinische Klinik III  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Email: klaus.dalhoff@uk-sh.de

Inhaltsverzeichnis	
1.	Einführung 4
2.	Zusammenfassung 4
2.1.	Synopsis der Empfehlungen 4
3.	Hintergrund und Methoden 9
3.1.	Präambel 9
3.2.	Ziele der Leitlinie 10
3.3.	Struktur des Leitlinienprozesses 10
3.4.	GRADE 10
3.5.	Literaturrecherche 11
3.6.	Finanzierung 12
4.	Definitionen 12
5.	Epidemiologie 13
5.1.	Inzidenz der VAP/HAP 13
5.2.	Letalität der VAP/HAP 13
5.3.	Verlängerung der Verweildauer durch VAP 16
6.	Erregerspektrum und Resistenz 16
6.1.	Interpretation von Daten zum Erregerspektrum 20
7.	Antibiotika 27
7.1.	Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor 27
7.2.	Ureidopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor 28
7.3.	Cephalosporine 28
7.4.	Cephalosporine mit Betalaktamaseinhibitor 29
7.5.	Carbapeneme 29
7.6.	Fluorchinolone 30
7.7.	Aminoglykoside 31
7.8.	Makrolide 32
7.9.	Glykopeptide 33
7.10.	Oxazolidinone 34
7.11.	Colistin 34
7.12.	Fosfomycin 35
7.13.	Co-trimoxazol 36
7.14.	Tigecyclin 36
8.	Diagnostik 37
9.	Antimikrobielle Therapie 48
10.	„Klug entscheiden“ 65
11.	Literaturverzeichnis 66

## 1. Einführung

Das vorliegende Update der Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie löst die bisher für den deutschen Sprachraum gültige Version der Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie von 2012 ab [1]. Es unterscheidet sich trotz vieler Gemeinsamkeiten in wesentlichen Punkten von der aktuellen Leitlinie der ATS / IDSA von 2016 [2], vor allem in der Einschätzung der Risiken für multiresistente Erreger. Das Konzept der „*Healthcare-associated pneumonia*“ (HCAP) wurde aufgrund fehlender Evidenz bereits in der Vorversion der deutschen Leitlinie nicht übernommen, das Konzept der „*Ventilator-associated tracheobronchitis*“ (VAT) wird weiterhin kritisch betrachtet. Dem kundigen Kliniker wird ohnehin auffallen, dass die Empfehlungen überwiegend „konservativ“ in dem Sinne ausfallen, dass nicht jedes aktuell kontrovers diskutierte und zweifellos interessante Konzept Teil der Empfehlungen geworden ist. Ziel einer Leitlinie sollte nach Auffassung der Autoren sein, evidenzbasierte und in der klinischen Praxis bewährte Aussagen zu treffen, weniger jedoch Frontlinien der Forschung gleich zum Teil der Praxis zu erklären; einige Beispiele der jüngeren Vergangenheit belegen, dass ein solches Vorgehen mit einem erheblichen Risiko späterer Rückzüge behaftet ist.

Neue Empfehlungen wurden zur Diagnostik nosokomialer Viruspneumonien sowie zur Dosierung und Applikation von Antiinfektiva bei kritisch Kranken mit nosokomialer Pneumonie eingefügt. Die Leitliniengruppe hat auf Empfehlungen zur Prävention der nosokomialen Pneumonie bewusst verzichtet und verweist diesbezüglich auf die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut [3].

## 2. Zusammenfassung

### 2.1. Synopsis der Empfehlungen

#### **E1: 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/ $\mu$ l, Fieber > 38.3°C, purulentes Sekret. Differenzialdiagnostisch 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

#### **E2: 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

### **E3: 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

### **E4: 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

### **E5: Wann ist die Entnahme von Blutkulturen sinnvoll?**

Blutkulturen sollen bei HAP zur Diagnose der bakteriämischen Pneumonie entnommen werden. Sie tragen darüber hinaus zur Therapiesteuerung und zur Aufdeckung extrapulmonaler Infektionsquellen bei. Starke Empfehlung, Evidenz C

### **E6: Wann ist die Entnahme von Urin zum Antigennachweis sinnvoll?**

Die Diagnostik auf Legionellen soll bei Patienten mit HAP insbesondere dann erfolgen, wenn epidemiologische Hinweise auf nosokomiale Akquisition bestehen. Der Urin-Antigentest stellt in dieser Situation das Verfahren der Wahl dar. Der Antigentest auf Pneumokokken wird wegen fehlender differenzialtherapeutischer Relevanz nicht empfohlen. Starke Empfehlung, Evidenz C

### **E7: 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

### **E8: 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

### **E9: 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

### **E10: 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

### **E 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

### **E12: 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

### **E13: 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 Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden. Starke Empfehlung, Evidenz C

**E14: 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 11)

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

**E15: 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

**E16: 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

**E17: 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

### **E18: 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 schmalen Spektrum umgesetzt werden. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde. Starke Empfehlung, Evidenz B

### **E19: 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

### **E 20: Welches Vorgehen sollte bei einem Therapieversagen gewählt werden?**

Bei Therapieversagen sollte eine erneute, wenn möglich invasive Diagnostik zur Klärung der Ätiologie erfolgen. In Abhängigkeit vom differenzialdiagnostischen Spektrum ist darüber hinaus eine erweiterte bildgebende Diagnostik zu erwägen. Schwache Empfehlung, Evidenz B

### **E21: 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

### **E22: 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.

### **E23: 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

#### **E24: 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

### **3. Hintergrund und Methoden**

#### **3.1. Präambel**

Die Vorversion dieser Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie (*hospital-acquired pneumonia*, international abgekürzt: HAP) wurde 2012 publiziert [1]. In der Zwischenzeit wurden neue internationale Empfehlungen u.a. von US-amerikanischen Fachgesellschaften [2] und dem britischen National Guideline Centre [4] veröffentlicht. Eine Leitlinie europäischer Fachgesellschaften befindet sich in Vorbereitung. Auch in Deutschland haben sich in den letzten fünf Jahren Änderungen hinsichtlich Erregerspektrum, Resistenzmuster, diagnostischen und therapeutischen Optionen sowie Versorgungsaspekten ergeben. Die beteiligten Fachgesellschaften haben daher vereinbarungsgemäß ein Update der interdisziplinären Leitlinie zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie durchgeführt. Die Mitglieder der Leitliniengruppe repräsentieren die Fächer Anästhesiologie, Innere Medizin, Pneumologie, Intensivmedizin, Klinische Infektiologie, Klinische Mikrobiologie, Hygiene, Chirurgie, Radiologie und Virologie.

#### **3.2. Ziele der Leitlinie**

Diese Leitlinie verfolgt das Ziel, Entscheidungshilfen zu Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie zur Verfügung zu stellen sowie die Versorgungsqualität der von dieser Erkrankung

betroffenen Patienten zu optimieren und flächendeckend zu gewährleisten. Gleichzeitig soll durch einen rationalen Antibiotikaeinsatz ein unnötiger Verbrauch von Antiinfektiva vermieden und damit die Selektion resistenter Erreger vermindert werden. Hierzu ist eine zielgerichtete Diagnostik erforderlich, die auch die Generierung von Daten über das lokale Erregerspektrum einschließt. Zur Prävention nosokomialer Pneumonien, dem Umgang mit kontagiösen, vorwiegend ambulant erworbenen respiratorischen Virusinfektionen im Hospital sowie zur Intensivtherapie schwerer Infektionen einschließlich des auf dem Boden einer Pneumonie entstandenen ARDS verweisen wir auf die entsprechenden Leitlinien bzw. Empfehlungen der KRINKO beim Robert Koch-Institut [3], der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [5] und der Deutschen Sepsisgesellschaft [6].

Die Leitlinie wendet sich an alle im Krankenhaus tätigen Ärzte, die mit der Diagnostik und Therapie nosokomialer Pneumonien konfrontiert sind. Zugleich soll sie als Orientierung für Personen und Organisationen dienen, die direkt oder indirekt mit diesem Thema befasst sind.

### **3.3. Struktur des Leitlinienprozesses**

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute ärztliche Praxis an die Hand zu geben. Es handelte sich um einen zweistufigen Prozess. Die für das Management nosokomialer Pneumonien wichtigen Fragen wurden im Rahmen der Erstellung der Leitlinie in 2012 innerhalb der Leitliniengruppe diskutiert und identifiziert sowie evidenzbasierte Empfehlungen zu diesen Fragen formuliert. Diese Fragen und Empfehlungen wurden im Rahmen der Erstellung des Updates erneut diskutiert und bewertet mit der Beschluss, dass alle Empfehlungen nach Überarbeitung bestehen bleiben sollen und zwei neue Empfehlungen erstellt werden. Darüberhinaus enthält die Leitlinie eine Reihe von Hintergrundtexten, die ebenfalls in der Leitliniengruppe diskutiert und aktualisiert wurden. Diese dienen ausschließlich dem tieferen Verständnis und dem Umgang mit den abgegebenen Empfehlungen.

Das aus diesem Prozess hervorgegangene Manuskript wurde vor der Konsensuskonferenz an alle Konferenzteilnehmer versandt. Es besteht aus einem deskriptiven Teil, der die nationale Epidemiologie, das Erregerspektrum und die Eigenschaften der empfohlenen Antiinfektiva beschreibt, und einem handlungsorientierten Teil, in dem die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nach dem GRADE-System abgegeben werden. Auf der Konsensuskonferenz wurden die Empfehlungen unter Leitung einer unabhängigen Moderatorin in einem nominalen Gruppenprozess ausführlich unter Einbeziehung von Sachverständigen aus weiteren Fachgesellschaften und Organisationen mit Expertise auf dem Gebiet der nosokomialen Pneumonie diskutiert und überarbeitet. Gemäß der Beschlüsse der Konsensuskonferenz wurden konkrete und begründete Änderungsvorschläge für die Weiterbearbeitung zusammengefasst und eine Revision des Manuskripts in Auftrag gegeben. Nach intensiver Überarbeitung wurde das Manuskript erneut einschließlich mit der eingefügten Literaturverzeichnis an alle Beteiligten versandt. Auf Basis der daraus entstandenen Rückmeldungen wurde das Manuskript redaktionell durch den Koordinator der Leitlinie überarbeitet. Im Anschluss wurde das Manuskript den Mitgliedern der Leitliniengruppe in der endgültigen Fassung nochmals zugestellt und die Leitlinie wurde durch die Leitliniengruppe in dem Delphi-Verfahren angenommen und verabschiedet. Für weitere Informationen wird auf den Leitlinienreport auf der AWMF-Website verwiesen.

### 3.4. GRADE

Die Evidenzbewertung der herangezogenen Literatur orientierte sich an GRADE; die Graduierung und Formulierung der Empfehlungsstärke wurde an die Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien angepasst (Tabelle 1). Dieses Bewertungssystem ist dadurch charakterisiert, dass die Empfehlungsstärke nicht nur von der Qualität der Evidenz abhängig ist, sondern auch eine Abwägung von Nutzen und Risiko bzw. Nutzen und Aufwand einschließt. Hieraus ergibt sich, dass auch Kombinationen von starker Empfehlung bei schwacher Evidenz und umgekehrt möglich sind. Empfehlungen werden ausschließlich für definierte diagnostische oder therapeutische Interventionen abgegeben. Details der Evidenzbewertung können den zu jeder Empfehlung hinterlegten Evidenztabellen entnommen werden. Es können mit gleicher Graduierung sowohl positive (*do it*) als auch negative (*don't do it*) Empfehlungen abgegeben werden.

Empfehlungsgrad	Abwägung des Nutzens gegen Risiko/Aufwand	Evidenzbewertung
<p><i>„soll“ oder „soll nicht“</i>            1A: Starke Empfehlung, hohe Evidenz</p> <p>1B: Starke Empfehlung, moderate Evidenz</p> <p>1C: Starke Empfehlung, schwache oder sehr schwache Evidenz</p>	<p>Erwünschte Effekte überwiegen eindeutig Risiken/Zusatzaufwand oder <i>vice versa</i></p>	<p>Konsistente Evidenz aus RCTs ohne methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs</p>
<p><i>„sollte“ oder „sollte nicht“</i>            2A: Schwache Empfehlung, hohe Evidenz</p> <p>2B: Schwache Empfehlung, moderate Evidenz</p> <p>2C: Schwache Empfehlung, schwache oder sehr schwache Evidenz</p>	<p>Erwünschte Effekte überwiegen vermutlich Risiken/Zusatzaufwand oder <i>vice versa</i></p>	<p>Konsistente Evidenz aus RCTs ohne methodische Schwächen oder außergewöhnlich starke Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz aus RCTs mit methodischen Limitationen oder überzeugende Evidenz aus Beobachtungsstudien</p> <p>Evidenz für wenigstens einen zentralen Outcomeparameter aus Beobachtungsstudien, Fallserien oder methodisch stark limitierten RCTs</p>
<p><i>„kann“ oder „kann nicht“</i> 3: Keine Empfehlung</p>	<p>Kein ausreichender Anhalt für überwiegenden Nutzen/ Risiko der Intervention</p>	<p>Keine Evidenz für Überlegenheit/ Unterlegenheit der Intervention</p>

Tab. 1: Klassifizierung der Evidenz und Empfehlungsgrade nach GRADE [8,9]. RCT: *randomized clinical trial*.

Erstmals werden in einer Leitlinie zur nosokomialen Pneumonie darüber hinaus einzelne Empfehlungen im Sinne der Initiative „Klug entscheiden“ herausgehoben.

### 3.5. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für das Update wurde in PubMed mithilfe des vom Institut für Lungenforschung GmbH zur Verfügung gestellten Scientific Guideline Manager durchgeführt und auf deutsch- und

englischsprachige Originalartikel während des Zeitraums vom 01.01.2010 bis zum 24.05.2016 begrenzt. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse von systematischen Reviews, Metaanalysen, Leitlinien und Originalarbeiten durchsucht. Aktuellere Studien insbesondere zu Epidemiologie oder Erregerspektrum im deutschsprachigen Raum sowie zum Management wurden berücksichtigt, soweit sie Einfluss auf Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie haben. Diese Studien sind im Literaturverzeichnis gesondert gekennzeichnet. Insgesamt wurden 2.171 Einträge gefunden, die zuerst in der Vorselektion von jeweils zwei Teilnehmern nach dem Abstract gesichtet wurden. 563 potentiell relevante Arbeiten wurden identifiziert und analysiert.

### **3.6. Finanzierung**

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde von den beteiligten Fachgesellschaften ohne Sponsoring durch Dritte finanziert. Organisatorische Unterstützung sowie Unterstützung bei der Literaturrecherche erfolgte durch das Institut für Lungenforschung GmbH. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig, es erfolgte keine Einflussnahme von außen.

## **4. Definitionen**

Nosokomiale Pneumonien (HAP) sind Pneumonien, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftreten und sich bei Hospitalisierung nicht in der Inkubation befanden. International akzeptierte Diagnosekriterien für epidemiologische Fragestellungen wurden von den *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) erarbeitet (siehe Kapitel Epidemiologie). Unabhängig hiervon haben sich in der Patientenversorgung klinische Diagnosekriterien etabliert (siehe Empfehlung E1), die sich an den Erfordernissen einer rationalen Diagnostik und adäquaten Therapie orientieren. Pneumonien, die in den ersten drei Monaten nach Krankenhausentlassung auftreten, werden ebenfalls als nosokomiale Infektionen gewertet, da innerhalb dieser Zeit noch mit einer Kolonisation durch bakterielle Hospitalerreger gerechnet werden muss. Die Grenze von drei Monaten stellt dabei eine geschätzte und nicht evidenzbasierte Periode dar. Auch wenn der weit überwiegende Teil der wissenschaftlichen Literatur sich auf Pneumonien invasiv beatmeter Patienten (*ventilator-associated pneumonia*, VAP) bezieht, stellt die HAP bei spontan atmenden oder nichtinvasiv beatmeten Patienten angesichts der zunehmenden Morbidität hospitalisierter Patienten und des vermehrten Einsatzes der nichtinvasiven Beatmung (NIV) ein zunehmend wichtiges Problem dar, so dass sich diese Empfehlung nicht auf die VAP beschränkt.

Unter HCAP (*healthcare-associated pneumonia*) werden Pneumonien verstanden, die bei Personen auftreten, die sich in regelmäßigem, engem Kontakt mit stationären oder teilstationären Bereichen des Gesundheitssystems befinden oder in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind, aber nicht stationär aufgenommen wurden [10-12]. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren für nosokomiale Infektionen, deren Validität kontrovers beurteilt wird [13] und in Deutschland bislang nicht überprüft wurde. Das Konzept der HCAP ist daher nicht Teil der Definition der nosokomialen Pneumonie im Sinne dieser Leitlinie, es wurde inzwischen auch in der aktuellen Leitlinie der IDSA/ATS verlassen [2].

Pneumonien bei Immundefizit sind durch ein sehr breites Erregerspektrum charakterisiert, das auch opportunistische Pathogene wie *Pneumocystis jirovecii*, Cytomegalovirus, Schimmelpilze und Mykobakterien umfasst. Da sich hieraus andere diagnostische und therapeutische Konsequenzen als bei immunkompetenten Patienten ergeben, werden Pneumonien unter Immundefizit als eigene

Kategorie definiert [14,15] und sind nicht Thema dieser Leitlinie, obwohl der Ort des Erwerbs auch in diesem Kollektiv das Erregerspektrum beeinflusst. Auch wenn viele Grunderkrankungen und Risikofaktoren Funktionen des Immunsystems beeinträchtigen können, erscheint es sinnvoll, den Begriff Immundefizit auf Erkrankungen und Therapien zu begrenzen, bei denen regelmäßig mit Infektionen durch opportunistische Pathogene zu rechnen ist. Als Immundefizit in diesem Sinne werden verstanden: Z. n. Organ- oder Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation; Chemotherapie solider oder hämatologischer Neoplasien mit oder ohne Neutropenie; HIV-Infektion im Stadium AIDS; Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie bei Autoimmunopathien; Glukokortikoidtherapie über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen mit einer Erhaltungsdosis  $\geq 10\text{mg/d}$ .

## 5. Epidemiologie

Die umfangreichsten Daten zur Epidemiologie der HAP stammen aus den Datenbanken der Surveillance-Systeme von nosokomialen Infektionen. In Deutschland liefert das Krankenhaus-Infektionssurveillance-System (KISS) die meisten Daten zu diesem Thema. Nationale Surveillance-Systeme verwenden in der Regel Definitionen für die HAP, die vor einem epidemiologischen Hintergrund festgelegt worden sind, d. h. die verwendeten Kriterien müssen in den meisten Krankenhäusern angewendet werden und entsprechende Ergebnisse zur Verfügung stehen. Die international in diesem Sinne am häufigsten angewendeten Definitionen sind die der amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC). KISS verwendet weiterhin die CDC-Definition für die Pneumonie aus dem Jahr 2008 [16].

### 5.1 Inzidenz der VAP/HAP

KISS erhebt mithilfe der CDC-Definitionen Daten für die auf der Intensivstation erworbenen HAP, stratifiziert nach Art der Intensivstation und in Abhängigkeit von der Anwendung von Beatmungsgeräten. Bei Patienten mit invasiver Beatmung beträgt die durchschnittliche Pneumonierate 3,65 pro 1.000 invasive Beatmungstage und bei Patienten mit nichtinvasiver Beatmung 1,26 pro 1.000 nichtinvasive Beatmungstage. Abbildung 1 zeigt die Inzidenzdichten stratifiziert nach der Art der Intensivstation, Abbildung 2 die Erreger der Beatmungs-assoziierten Pneumonie (VAP) nach Art der Intensivstation.

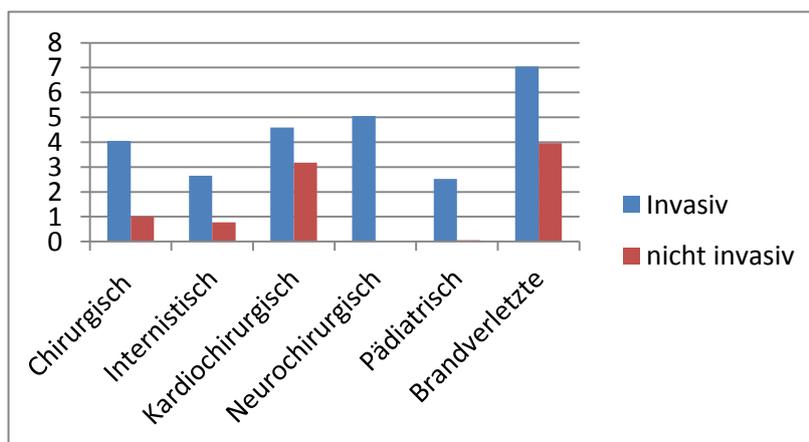


Abb. 1: Pneumonieraten assoziiert zu invasiver bzw. nicht invasiver Beatmung nach Art der Intensivstation (jeweils pro 1.000 Device Tage, Basis: Daten von ITS-KISS 2011-2015).

Ausgehend von einer Anzahl von ca. 8,0 Mio Belegungstagen auf Intensivstationen pro Jahr in Deutschland und einem Anteil von ca. 38,9% invasiven Beatmungstagen resultieren ca. 3,1 Mio invasive Beatmungstage. Basierend auf den oben genannten Device-assoziierten Pneumonieraten ergeben sich ca. 11.300 Beatmungs-assoziierte Pneumonien (VAP) pro Jahr auf den Intensivstationen in Deutschland. Daten aus den USA unterstützen diese Daten; global entwickelten ca. 10% der beatmeten Patienten in einer Datenbankabfrage über mehr als 60.000 Patienten eine VAP [17].

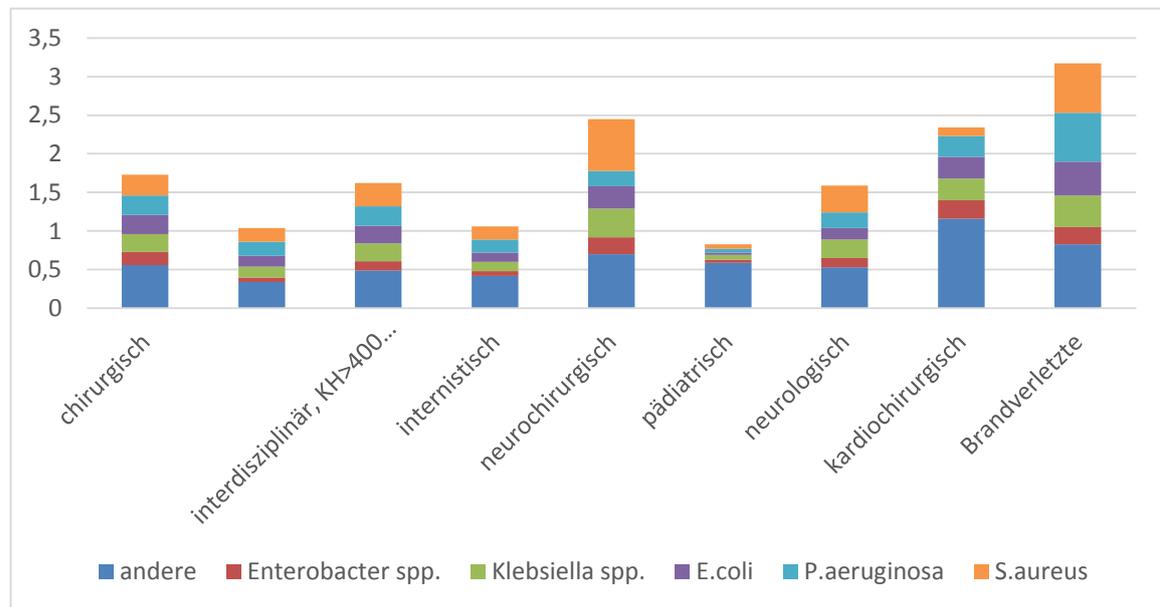


Abb. 2: Erreger der Beatmungs-assoziierten Pneumonie (pro 1.000 Patiententage) nach Art der Intensivstation (Basis: Daten von ITS-KISS 2011-2015).

Nach den Daten der nationalen Prävalenzstudie 2011 sind 18,7% aller nosokomialen Infektionen Pneumonien [18,19]. Bei ca. 400.000 bis 600.000 nosokomialen Infektionen pro Jahr in Deutschland ist also insgesamt mit 75.000 bis 112.000 nosokomialen Pneumonien zu rechnen [20-22], d. h. die überwiegende Mehrheit der nosokomialen Pneumonien in Deutschland sind nicht Beatmungs-assoziiert. Daten der US-amerikanischen Punktprävalenzstudie aus demselben Jahr bestätigen die Größenordnung des Anteils der Pneumonien an allen nosokomialen Infektionen von 21,8% [23].

Cassini et al. haben eine Hochrechnung zu den Konsequenzen von nosokomialen Infektionen auf der Basis der Punktprävalenzstudien in den EU-Ländern 2011/12 und einer umfangreichen Literaturrecherche publiziert [22]. Danach wird eine Inzidenz von 138 HAP pro 100.000 Einwohnern erwartet, entsprechend ergeben sich ca. 113.000 HAP pro Jahr in Deutschland, sofern die Inzidenz der HAP in Deutschland dem europäischen Durchschnittswert nahekommmt.

## 5.2 Letalität der VAP/HAP

Viele Studien haben die Konsequenzen der VAP untersucht. Bei diesen Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass auch die Grundkrankheiten zur Letalität beitragen. Der Begriff „*attributable mortality*“ bezeichnet dementsprechend den durch die VAP allein bedingten Anteil der Letalität. Teilweise wird in Studien die „*attributable mortality*“ auch als das relative Risiko (RR) der VAP angesehen. Damit ist der Quotient der Letalität von Patienten mit VAP und der Letalität von Patienten ohne VAP gemeint. Zur Bestimmung der VAP-bedingten *attributable mortality* wurden in der

Vergangenheit viele Studien durchgeführt, die durch „matching“ der Patienten nach verschiedenen Risikofaktoren die Unterschiede in der Gruppe der Patienten mit und ohne VAP berücksichtigen. Dementsprechend existieren auch Metaanalysen, die die Ergebnisse dieser Studien zusammenfassen [24]. Inzwischen wurden auch die Daten von randomisierten kontrollierten Studien zum Matchen verwendet (Tabelle 2)[25,26].

Studie	Design	Ergebnisse
Melsen 2013 [26]	Analyse auf Basis individueller Patientendaten aus randomisierten VAP-Präventionsstudien (24 Studien mit 6.284 Patienten) Subgruppe mit 5.162 Patienten aus 19 Studien für eine vergleichende Risikofaktorenanalyse	Die zuschreibbare Letalität betrug 13%. Am geringsten war die zuschreibbare Letalität mit 0% bei Trauma- und internistischen Patienten. Es ergab sich ein zusammenfassendes kumulatives Risiko für Tod in der Intensivstation von 2,2 (CI95 1,91-2,54). Das höchste Letalitätsrisiko wurde für chirurgische Patienten ermittelt (2,97).
Melsen 2011 [25]	Analyse auf Basis von RCTs zur Prävention von VAP (58 Studien)	Die zuschreibbare Letalität betrug 9% (Range von 3% bis 17%)
Melsen 2009 [24]	Analyse auf Basis von Observationsstudien (52 Studien mit 17.347 Patienten; gematchte Kohortenstudien und andere Beobachtungsstudien)	Signifikant erhöhtes relatives Letalitäts-Risiko von 1,27 (CI95 1,15-1,39)

Tab. 2: Übersicht über sehr umfangreiche Metaanalysen zur zuschreibbaren Letalität und zum erhöhten Letalitätsrisiko wegen VAP durch eine Forschergruppe.

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Pneumonie steigt mit der Liegedauer auf der Intensivstation während der ersten 6 Tage, danach nimmt sie wieder ab [27,28]. Ein Patient mit VAP ändert also seinen Infektionsstatus während des Aufenthaltes, ein Patient ohne VAP behält seinen Status dagegen konstant. Daher sollte die Pneumonie in Analysen der zusätzlichen Letalität als zeitabhängige Variable Berücksichtigung finden [29,30]. Die wenigen bislang veröffentlichten Studien, die dies berücksichtigt haben, erbrachten unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die zusätzliche Letalität durch VAP. In einer Studie auf fünf Intensivstationen in Deutschland war die VAP nicht mit einer *attributable mortality* assoziiert [30]. Eine andere Untersuchung hat bei Anwendung dieser Methode eine *attributable mortality* von 8% ermittelt [31], vergleichbar mit Daten aus neueren internationalen Studien [25,26].

Im Vergleich zur VAP existieren nur wenige Studien, die die Letalität der nosokomialen Pneumonie bei nicht beatmeten Patienten untersucht haben. Deshalb und wegen des unzureichenden Designs der vorliegenden Studien ist es nicht möglich einzuschätzen, ob die HAP zu einer signifikanten zuschreibbaren Letalität führt.

Cassini et al. haben hochgerechnet, dass pro 100.000 Einwohner und Jahr in Europa ca. 67 Jahre mit Behinderung (YLD) und 103 verlorene Jahre durch vorzeitigen Tod (YLL) nach HAP zu erwarten sind, insgesamt resultieren danach ca. 169 Behinderungs-adjustierte Lebensjahre (DALYs). Einschränkend

muss jedoch bemerkt werden, dass sich die für diese Hochrechnung genutzten Daten zu den Konsequenzen der Pneumonie vor allem auf die VAP beziehen [22].

Bei 82 Mio. Einwohnern in Deutschland würden somit ca. 139.000 DALYs durch HAP pro Jahr in Deutschland resultieren. Gleichzeitig haben die Autoren berechnet, dass in Europa ca. 27.000 Menschen pro Jahr wegen HAP versterben. Sofern die Inzidenz und Letalität an Pneumonien in Europa gleichmäßig verteilt wären, wäre mit ca. 4.300 Todesfällen wegen HAP in Deutschland pro Jahr zu rechnen.

### **5.3 Verlängerung der Verweildauer durch VAP**

Die Zusatzkosten der VAP werden vor allem durch die Verlängerung der Verweildauer bedingt. In der Vergangenheit wurden häufig Studien mit verschiedenen systematischen Fehlern publiziert. Neben der Pneumonie können andere Faktoren (z. B. Grundkrankheiten) die Verlängerung der Verweildauer bedingen. In der Regel wird durch „gematchte“ Designs und multivariate Analysen versucht, diese Faktoren zu berücksichtigen. Methodisch muss beachtet werden, dass die Verlängerung der Verweildauer erst von dem Tag an berücksichtigt werden darf, an dem die Pneumonie aufgetreten ist. Deshalb müssen longitudinale und Multistadienmodelle angewendet werden. Wird das nicht beachtet, kommt es zu einer deutlichen Überschätzung des Effektes.

Wenn nur Studien berücksichtigt werden, die diese methodischen Aspekte berücksichtigt haben, resultieren zusätzliche Verweilzeiten von vier bis sechs Tagen auf den Intensivstationen wegen VAP [32-35].

Für die Verlängerung der Verweildauer wegen HAP außerhalb von Intensivstationen liegen keine aussagekräftigen Studien vor. Wegen Unterschieden der Gesundheitssysteme anderer Länder sind die Daten aus Studien aus anderen Ländern in der Regel nicht übertragbar.

## **6. Erregerspektrum und Resistenz**

Das Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien ist vielfältig. Im Vordergrund stehen Bakterien, während Pilze und Viren bei immunkompetenten Patienten nur selten als Pneumonieerreger identifiziert werden. In einem nicht unerheblichen Teil der Fälle handelt es sich um eine polymikrobielle bakterielle Infektion. Die häufigsten Erreger stellen aerobe und fakultativ anaerobe Gram-negative Stäbchenbakterien dar wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Unter den Gram-positiven Erregern nosokomialer Pneumonien stehen *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* im Vordergrund (Tabelle 3). Es besteht weitgehender Konsens darüber, dass Bakterien der normalen Schleimhautflora der oberen Luftwege wie vergrünende Streptokokken, *Neisseria* spp. und *Corynebacterium* spp., aber auch Bakterienspezies wie *Enterococcus faecalis* und *E. faecium* und Koagulase-negative Staphylokokken, die als seltenere Kommensalen der oberen Luftwege unter antimikrobieller Therapie selektiert werden können, als Pneumonieerreger keine Bedeutung haben, selbst wenn sie in größerer Menge in einem invasiv gewonnenen Atemwegsmaterial nachgewiesen werden (Tabelle 4). Diese Bakterienspezies sollten daher vom mikrobiologischen Labor lediglich auf Genusebene, aber nicht auf Speziesebene identifiziert und als Schleimhaut- bzw. Atemwegsflora berichtet werden. Auf keinen Fall sollte von diesen Kommensalen eine Resistenzbestimmung durchgeführt werden, da eine solche lediglich Anlass zu Fehl- und Übertherapie sein könnte. Die Rolle obligat anaerober Bakterien als Erreger nosokomialer

Pneumonien ist ungeklärt, da auch bei invasiv gewonnenen Atemwegsmaterialien bei Patienten mit HAP nur selten eine adäquate Anaerobierdiagnostik durchgeführt wird, zumal die üblichen Transportbedingungen dieser Materialien eine qualifizierte Anaerobierdiagnostik verhindern.

Auch *Candida* spp. werden unter jedweder antibiotischen Therapie, insbesondere aber unter einer Therapie mit Breitspektrumantibiotika, selektiert und daher regelmäßig bei intubierten Intensivpatienten nachgewiesen. Als Erreger einer nosokomialen Pneumonie spielen sie keine Rolle, ihr Nachweis in Atemwegssekreten sollte daher unabhängig von der nachgewiesenen Spezies keinesfalls als Indikation für eine antimykotische Therapie angesehen werden [36]. Demgegenüber sind *Aspergillus* spp. als Erreger einer nosokomialen Pneumonie zwar selten, sollten aber aufgrund der hohen Letalität bei Risikopatienten (Patienten unter langfristiger Therapie mit Steroiden, unter antineoplastischer Chemotherapie, Patienten mit COPD oder einer Influenzapneumonie) mit berücksichtigt werden (siehe Empfehlung E10).

**In der Leitliniengruppe besteht Konsens darüber, dass die Diagnostik von Erregern der oropharyngealen Standortflora (Tabelle 4) auf die Genusebene (Bakterien) bzw. Speziesebene (Hefepilze) beschränkt und auf eine Resistenzbestimmung verzichtet werden sollte, um Fehltherapien zu vermeiden.**

Enterobacteriaceae - <i>Escherichia coli</i> - <i>Klebsiella</i> spp. - <i>Enterobacter</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
--

Tab. 3a: Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE).

zusätzlich: Methicillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ESBL-bildende Enterobakterien <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
---

Tab. 3b: Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE).

<i>Corynebacterium</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp. <i>Neisseria</i> spp. $\alpha$ -hämolisierende (vergrünende) Streptokokken Koagulase-negative Staphylokokken <i>Candida</i> spp.
--

Tab. 4: Bakterien und Pilze der oropharyngealen Standortflora ohne therapeutische Relevanz bei nosokomialer Pneumonie.

### Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien mit multiresistenten Erregern

Das Erregerspektrum und die Frequenz von Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) hängen von Risikofaktoren ab (Tabelle 5), die für die Auswahl der kalkulierten Antibiotikatherapie von zentraler Bedeutung sind. Eine Vielzahl von Studien [2,37-50] sowie eine Metaanalyse [2] haben sich mit der Bedeutung einzelner Risikofaktoren für den Nachweis von MRE vorwiegend bei VAP beschäftigt, wobei die Interpretation der Ergebnisse durch unterschiedliche Definitionen des Endpunktes (potentiell resistente vs resistente vs einzelne Erreger mit erhöhtem Risiko für Multiresistenz wie *P. aeruginosa*) sowie der Variablen und durch nicht immer erfolgte multivariate Analysen limitiert ist.

- Antimikrobielle Therapie in den letzten 90d
- Hospitalisierung  $\geq 5$  Tage (*late-onset*)
- Kolonisation durch MRGN oder MRSA \*
- Medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien
- Septischer Schock, sepsisassoziierte Organdysfunktion

*Zusätzliche Risikofaktoren für P. aeruginosa:*

- Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
- bekannte Kolonisation durch *P. aeruginosa*

Tab. 5: Therapierelevante Risikofaktoren für multiresistente Infektionserreger bei nosokomialer Pneumonie. \* Die Mehrzahl der Patienten mit einer derartigen Kolonisation werden keine HAP durch diese Erreger aufweisen; Deeskalation nach Diagnostik (siehe Empfehlung E 18)

Als übereinstimmend wichtigster Risikofaktor wurde eine vorausgegangene intravenöse antimikrobielle Therapie innerhalb der letzten 90 Tage identifiziert [37-44], wobei die Daten für non-VAP HAP spärlich sind [43-45]. In einer Metaanalyse war dieser Faktor mit dem höchsten MRE-Risiko assoziiert (OR 12.3 für MRE-VAP; OR 5.17 für MRE-HAP)[2]. Allerdings ist auch die Intensität der Vortherapie (Spektrum und Dauer der Antibiotikatherapie) zu beachten [39,42,44].

Als weiterer Risikofaktor für MRE-Pneumonien gilt eine längere Dauer der der Pneumonie vorausgehenden Hospitalisierung ( $\geq 5$  Tage *late onset* versus  $< 5$  Tage *early onset*), wobei ein Zusammenhang mit der Änderung der Kolonisationsspektrums der oberen Atemwege zu potentiellen MRE innerhalb dieses Zeitraums nachgewiesen wurde [38]. Obwohl die Datenlage nicht einheitlich ist [40-42], wurde in der Mehrzahl der Studien ein häufigerer MRE-Nachweis bei *late-onset* Pneumonien gefunden [37-39,42,47,50] und in der Metaanalyse bestätigt [2]. Naturgemäß ist auch eine *early-onset* Pneumonie bei Vorliegen anderer Risikofaktoren nicht selten mit MRE assoziiert [41,42,47]. Daten aus dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System KISS von über 16.000 Patienten mit Beatmungsassoziierte Pneumonie in Deutschland aus dem Zeitraum von 1997 bis 2006 haben keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit und Rangfolge der häufigsten Pneumonieerreger zwischen früh und spät auftretender Pneumonie gezeigt [50]. Einschränkend muss gesagt werden, dass in dieser Untersuchung *early-* und *late-onset* nicht auf die Zeit nach Krankenhausaufnahme, sondern auf die Zeit nach Beatmungsbeginn bezogen wurde, diese Patienten also durchaus schon länger hospitalisiert gewesen sein konnten.

Die Mehrzahl prospektiver Studien mit dieser Fragestellung, die allerdings ebenfalls zum Teil den Krankenhausaufenthalt vor der Aufnahme auf die Intensivstation nicht berücksichtigten, demonstrierten eine höhere Prävalenz von MRE als Ursache von Pneumonien ab dem 5. bis 6. Aufenthaltstag (Tabelle 6). Dazu gehörten MRSA (in zwei von vier Studien), *P. aeruginosa*, *A. baumannii* und *S. maltophilia*. Damit zählt das Kriterium „late-onset“, neben anderen Merkmalen, zu den Risikofaktoren für das Auftreten von MRE als Verursacher der HAP.

In einer aktuellen multizentrischen europäischen Studie wurden bei 50% der Patienten mit *early-onset* Pneumonie ohne vorausgegangene Antibiotikatherapie potentiell multiresistente Erreger (*P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, MRSA, *A. baumannii*) nachgewiesen, unabhängige Risikofaktoren hierfür waren septischer Schock bzw. akute Organdysfunktion (OR 3.7) und lokale MRE-Prävalenz von > 25% (OR 11.3)[41]. Diese Daten sind schwer zu interpretieren, da sie entweder extrem frühe und hohe Übertragungsraten nosokomialer Erreger und/oder eine führende Rolle von MRE als Kolonisationserreger von Patienten ohne Risikofaktoren implizieren. Beide Annahmen sind für Deutschland in dieser Form nicht zutreffend.

Obwohl die Schwere der Erkrankung (Schock, akute Organdysfunktion, ARDS) in weiteren Studien univariat, aber nicht multivariat mit dem Nachweis von MRE bei VAP assoziiert war [37,39], stellt sie insofern einen wichtigen modifizierenden Faktor für die Initialtherapie dar, als bei Patienten mit sepsis-assoziiertes Organdysfunktion eine Erweiterung des Spektrums zur Erfassung potentieller MRE aus prognostischen Gründen zumindest initial empfohlen wird.

Eine vorbestehende Kolonisation mit MRE ist ein weiterer Risikofaktor für Infektionen mit MRE. Bei Nachweis einer MRSA-Kolonisation betrug der positiv prädiktive Wert für eine MRSA-Pneumonie in Studien zwischen 18-35% [51-53]; eine Metaanalyse fand bei > 60.000 ITS-Patienten einen positiven prädiktiven Wert des nasalen MRSA-Nachweises von 25% (RR 8.3) für eine nachfolgende Infektion (nicht nur Pneumonie) mit MRSA [54]. Die Datenlage zum Risiko einer ESBL-Enterobakterien-Pneumonie bei bekannter ESBL-Kolonisierung ist noch sehr begrenzt. In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit werden positiv prädiktive Werte zwischen 3,2 und 25,7% angegeben, wobei in den zugrundeliegenden Studien v.a. die ESBL-Bakteriämie unabhängig vom Fokus erfasst wurde und die Studien einen wesentlichen Anteil an immunsupprimierten Patienten enthielten [55]. Die aktuelle Empfehlung der KRINKO zu Hygienemaßnahmen bei Infektionen oder Besiedlung mit multiresistenten Gram-negativen Bakterien mit Nachweis von Resistenzen gegen drei oder vier Antibiotikaklassen (MRGN) geht von Infektionsraten (nicht spezifisch Pneumonien) bei Kolonisation mit 3-MRGN oder 4-MRGN von 10-40% aus [56]. Besonders häufig sind Reiserückkehrer oder Bewohner aus Hochprävalenzländern (Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien) kolonisiert [57,58]. Somit kann eine Kolonisation mit MRSA und MRGN als Risikofaktor für Infektionen mit MRE angesehen werden, die Mehrzahl der kolonisierten Patienten wird jedoch keine Pneumonie durch diesen Erreger aufweisen. Die Integration der Screeningbefunde in den klinischen Kontext (Erkrankungsschwere, weitere Risikofaktoren), die Durchführung einer adäquaten Erregerdiagnostik und die Deeskalation der Therapie nach Eingang mikrobiologischer Befunde sind daher von besonderer Bedeutung. Als spezifischer Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien durch *P. aeruginosa* wurde neben einer nachgewiesenen Atemwegskolonisation durch diesen Erreger [59] das Vorliegen schwerer struktureller Lungenerkrankungen (schwere COPD, Bronchiektasen) identifiziert [48,60,61].

Die Gewichtung dieser Faktoren ist nicht exakt quantifizierbar. Die Präsenz eines einzelnen Merkmals führt nicht notwendigerweise zu einer Infektion mit MRE. Das Risiko hängt von der Suszeptibilität des

Patienten, der Dauer und Intensität der Einwirkung einzelner Risikofaktoren, dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren sowie der lokalen Erregerepidemiologie (Wahrscheinlichkeit der Akquisition von MRE aus der hospitaleigenen Flora) ab. Die Beurteilung des Gesamtrisikos bleibt einer kompetenten klinischen Einschätzung vorbehalten.

**In der Leitliniengruppe besteht Konsens darüber, dass im Hinblick auf das Management und die initiale, kalkulierte antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger unterschieden werden sollte.**

### **6.1. Interpretation von Daten zum Erregerspektrum der HAP/VAP**

Die verlässlichsten Daten zur Erreger- und Resistenz-Epidemiologie der HAP liefern prospektive Studien, in denen standardisierte Kriterien für die Diagnose der Pneumonie, invasive Methoden zur Sekretgewinnung, eine optimale Logistik (Probenentnahme vor Beginn der antibiotischen Therapie, sofortiger Transport und sofortige Weiterverarbeitung der Materialien im Labor) und eine standardisierte, qualitätskontrollierte mikrobiologische Diagnostik gewährleistet sind. Weniger zuverlässig sind Daten aus epidemiologischen und mikrobiologischen Surveillancestudien, in denen lediglich klinische Surveillance-Kriterien für die Diagnose der Pneumonie herangezogen werden (KISS) bzw. die Resistenzepidemiologie von Erregern aus Atemwegsmaterialien ausgewertet wird, aber letztlich meist unklar bleibt, ob der nachgewiesene Erreger tatsächlich eine Atemwegsinfektion verursacht hat oder lediglich eine Atemwegsbesiedlung darstellt [62,63]. Grundsätzlich liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich in den vergangenen Jahren wesentliche Änderungen des Erregerspektrums bei nosokomialer Pneumonie in Deutschland ergeben hätten.

Die besten verfügbaren Daten zum Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in Deutschland liefert das KISS, wobei allerdings die letzten publizierten Daten auf das Jahr 2010 zurückgehen [64]. Die häufigsten Erreger waren demnach *S. aureus* (26,4 pro 100 VAP-Fälle), *P. aeruginosa* (15,4 pro 100 Fälle), *Klebsiella* spp. (10,2 pro 100 Fälle) und *E. coli* (10,0 pro 100 Fälle). Diese Verteilung entspricht den Ergebnissen der SENTRY-Studie aus europäischen Krankenhäusern [65]. Im Vergleich zu Pneumonien bei invasiv beatmeten Patienten traten in dieser Studie bei Patienten mit nicht invasiver Beatmung und ohne Beatmung signifikant häufiger durch Pneumokokken bedingte Pneumonien auf. Alle Gram-negativen Erreger einschließlich *P. aeruginosa* wurden dagegen signifikant häufiger bei beatmeten Patienten beobachtet [64]. Pneumonie-Fälle, die durch *P. aeruginosa* bedingt sind, zeigen auch ein längeres Intervall zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und Diagnose der Pneumonie im Vergleich mit Fällen, welche durch andere Erreger hervorgerufen werden (13 versus 9 Tage).

Tabelle 7 zeigt zum Vergleich Daten zum Erregerspektrum Beatmungs-assoziiertes Pneumonien aus prospektiven, internationalen Studien. Zum Erregerspektrum nicht Beatmungs-assoziiertes nosokomialer Pneumonien liegen lediglich zwei neuere internationale Studien vor [66,67], die ein breites Spektrum bakterieller Pathogene unter Einschluss von MRE und *Legionella* spp. ergaben.

Tag nach Beginn der Beatmung	≤ 5 d	≥ 6 d	≤ 5 d	≥ 6 d	≤ 5 d	≥ 6 d	≤ 4 d	≥ 5 d
Autor	Pirrachio	Gacouin	Rangel	Rangel	Leone	Leone	Ibrahim	Ibrahim
	2009 [68]	2009 [69]	2009 [49]	2009 [49]	2007 [70]	2007 [70]	2000 [47]	2000 [47]
Anzahl Patienten/ Anzahl	136/191	76/100	?/78	?/97	39/50	76/90	235/247	185/223
Erreger								
Studiendesign	Prospektiv, 1 SICU	Prospektiv, 1 ICU	Retrospektiv, 1 SICU	Retrospektiv, 1 SICU	Prospektiv, 1 MSICU	Prospektiv, 1 MSICU	Prospektiv, 2 ICUs	Prospektiv, 2 ICUs
Nutzung invasiver diagnostischer Methoden	ja	ja	ja	ja	ja	ja	teilweise	teilweise
Erregerhäufigkeit in % (Rang)								
<i>S. aureus</i>	36.1 (1)	21.0 (1)	14.1 (1)	21.6 (1)	34.0 (1)	27.8 (1)	34.0 (1)	26.5 (2)
MSSA	32.5	12.0	10.3	16.5	30.0	26.7	17.0	9.0
MRSA	3.7	9.0	3.8	5.1	4.0	1.1	17.0	17.5
<i>P. aeruginosa</i>	10.0 (4)	21.0 (1)	1.3	9.3 (5)	10.0 (3)	10.0 (4)	23.9 (2)	31.8 (1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2.6 (7)	4.0 (8)	11.5 (3)	11.3 (4)		6.7 (6)	2.4 (7)	4.5 (6)
<i>H. influenzae</i>	15.2 (2)	3.0 (9)	28.2 (1)	15.5 (2)	26.0 (2)	16.7 (2)	5.7 (5)	2.2 (8)
<i>S. pneumoniae</i>		1.0 (10)	9.0 (5)	4.1 (7)			1.6 (10)	0,9
<i>E. coli</i>		12.0 (3)	6.4 (6)	7.2 (6)	4.0 (6)	4.4 (8)	2.4 (7)	1.3 (10)
<i>Klebsiella</i> spp.	5.2 (6)	9.0 (4)	6.4 (6)	2.1 (10)	2.0 (7)	4.4 (8)	5.2 (6)	5.4 (5)
<i>Enterobacter</i> spp.	5.8 (5)	8.0 (5)	3.8 (9)	3.1 (9)	8.0 (5)	6.7 (6)	9.7 (3)	8.5 (4)
<i>Proteus</i> spp.	1.0 (10)	1.0		2.1 (10)	2.0 (7)	10.0 (4)	1.6 (10)	2.2 (8)
<i>Serratia</i> spp.	1.6 (9)	6.0 (7)	5.1 (8)	2.1 (10)			2.4 (7)	3.1 (7)
<i>Streptococcus</i> spp.	11.0 (3)		2.6 (10)	4.1 (7)	10.0 (3)	11.1(3)		
<i>S. maltophilia</i>	2.1 (8)	8.0 (5)	10.3 (4)	14.4 (3)			6.9(4)	9.4 (3)
Polymikrobiell	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20.9	27.6

Tab. 6: Erregerspektrum bei „früher“ und „später“ Beatmungs-assoziiertes Pneumonie in internationalen Studien. ICU: Intensive Care Unit, MICU: Medical Intensive Care Unit, SICU: Surgical Intensive Care Unit.

Autor	Awad 2014 [71]	Koulenti 2009 [67]	Chastre 2008 [72]	Kollef 2006 [73]	Chastre 2003 [74]	Combes 2002 [75]	Hayon 2002 [76]	Ibrahim 2000 [47]	Fowler 2003 [77]
Anzahl Patienten/ Anzahl Erreger	332/401	356/491	531/725	197/184	401/625	124/207	125/220	420/470	156/117
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, multizentrisch	Prospektiv, multizentrisch	Prospektiv, randomisiert, multizentrisch	Prospektiv, multizentrisch	Prospektiv, randomisiert, multizentrisch	Prospektiv, 2 ICUs	Prospektiv, monozentrisch	Prospektiv, 2 ICUs	Prospektiv, 2 MSICU
Nutzung invasiver diagnostischer Methoden	Keine Angabe	teilweise, bei 23% der Patienten	teilweise	teilweise	ja	ja	ja	teilweise	nein, TS
Erregerhäufigkeit in % (Rang)									
<i>S. aureus</i>	35.2 (1)	23.6 (1)	18.6 (1)	51.1 (1)	20.0 (1)	17.9 (3)	20.0 (2)	30.4 (1)	25.6 (1)
MSSA	21.4	13.0	12.8	19.0	12.8	4.3	4.1	12.9	18.8
MRSA	13.7	10.6	5.8	32.1	7.2	13.5	15.9	17.2	6.8
<i>P. aeruginosa</i>	15.2 (2)	16.5 (2)	7.6 (4)	31.0 (2)	19.2 (2)	26.1 (1)	15.9 (3)	27.7 (2)	23.9 (2)
<i>Acinetobacter</i> spp.	7.7 (5)	14.7 (3)	4.3 (7)	4.3 (6)	1.8 (10)	5.3 (4)	9.5 (4)	3.4 (7)	2.6 (10)
<i>H. influenzae</i>	4.5 (8)	5.7	12.3 (2)		7.2 (5)	3.9 (5)	4.5 (5)	4.0 (6)	5.1 (7)
<i>S. pneumoniae</i>	6.5 (6)	3.7	4.1 (8)		nd.			1.3	0.9
<i>E. coli</i>	8.5 (4)		5.8 (6)	6.5 (5)	9.3 (4)	3.9 (5)	4.1 (6)	1.9 (9)	4.3 (8)
<i>Klebsiella</i> spp.	9.2 (3)		8.4 (3)	7.1 (3)	3.2 (8)	1.0	0.9 (10)	5.3 (5)	8.5 (4)
<i>Enterobacter</i> spp.	5.2 (7)		7.6 (4)	7.1 (3)	3.8 (7)	1.9 (10)	0.9 (10)	9.1 (3)	12.0 (3)
<i>Proteus</i> spp.	4.2 (9)		2.3 (8)		4.6 (6)	3.4 (8)	3.6 (8)	1.9 (9)	
<i>Serratia</i> spp.	3.7 (10)		2.3 (8)		2.6 (9)	2.4 (9)	1.4 (9)	2.8 (8)	7.7 (5)
<i>Streptococcus</i> spp.					13.4 (3)	21.7 (5)	23.2 (1)		2.7 (9)
<i>S. maltophilia</i>			1.7 (10)		0.8	3.9 (4)	4.1 (6)	8.1 (4)	6.0 (6)
Polymikrobiell	n.d.	32.0	n.d.	n.d.	n.d.	68.6	n.d.	21.3	30.0

Tab. 7: Erregerspektrum Beatmungs-assoziiierter Pneumonien in prospektiven, klinischen internationalen Studien.

Nachfolgend werden die wichtigsten Erreger nosokomialer Pneumonien und ihre wichtigsten Resistenzmechanismen im Überblick dargestellt:

***Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*.** *S. pneumoniae* und *H. influenzae* sind typische Erreger der nosokomialen *early-onset* Pneumonie bei antibiotisch nicht vorbehandelten Patienten. In den meisten Studien wird *S. pneumoniae* in einer Häufigkeit zwischen 1% und 10% aller Beatmungs-assoziierten Pneumonien als ursächlicher Erreger nachgewiesen. Bei Patienten mit VAP wurde nach den Daten aus dem KISS *S. pneumoniae* bei 9,3% der Patienten, bei denen die Pneumonie innerhalb von vier Tagen nach Beatmungsbeginn, aber auch bei 4,3% der Patienten nachgewiesen, bei denen die Pneumonie erst mehr als sieben Tage nach Beatmungsbeginn auftrat. In Deutschland sind weniger als 1% der *S. pneumoniae*-Stämme resistent gegenüber Penicillinen, noch geringer ist die Resistenz gegenüber Drittgenerationscephalosporinen, die Resistenzraten gegenüber Erythromycin und anderen Makrolidantibiotika in Deutschland sind in den letzten Jahren wieder rückläufig und liegen bei Erwachsenen aktuell zwischen 8 und 10%. *H. influenzae* trat in Deutschland nach Ergebnissen aus dem KISS bei 6,9% der Patienten mit Pneumoniebeginn innerhalb von vier Tagen und bei 2,9% der Patienten mit Pneumoniebeginn nach dem siebten Tag nach Beatmungsbeginn auf. In anderen Studien findet sich *H. influenzae* in bis zu 28% als Erreger einer VAP, in der Regel sehr viel häufiger bei *early-onset* Pneumonien. Etwa 10-15% aller *H. influenzae*-Isolate sind Betalaktamase-Bildner und daher resistent gegenüber Amino- und Ureidopenicillinen; sie sind jedoch meist empfindlich für Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitorkombinationen, Cephalosporine der Cefotaximgruppe und Fluorchinolone und stellen daher kein therapeutisches Problem dar. Bei Patienten, die vor Auftreten der Pneumonie bereits wegen einer anderen Infektion antibiotisch behandelt wurden, treten *S. pneumoniae* und *H. influenzae* aufgrund ihrer guten Antibiotikaempfindlichkeit als Pneumonieerreger kaum mehr in Erscheinung.

***Staphylococcus aureus*.** *S. aureus* stellt in den meisten Studien den häufigsten oder zweithäufigsten Erreger der HAP dar. Da in Deutschland ambulant erworbene Methicillin-resistente *S. aureus*-Stämme (MRSA) ausgesprochen selten sind, findet man bei der *early-onset* Pneumonie meist Methicillin-empfindliche *S. aureus*-Stämme (MSSA), während mit zunehmender Krankenhausverweildauer die Häufigkeit von MRSA zunimmt. So betrug in der Studie von Gastmeier und Kollegen [50] die Häufigkeit von MSSA unter den Erregern der innerhalb von vier Tagen nach Beatmungsbeginn auftretenden Pneumonien 21,4% gegenüber 4,3% MRSA, während bei später als sieben Tage nach Beatmungsbeginn auftretenden Pneumonien MSSA bei 14,5% der Patienten, MRSA bei 6,5% der Patienten nachgewiesen wurde. Insgesamt lag die Häufigkeit von *S. aureus* zwischen 21% und 27%. In anderen Studien liegt die Häufigkeit von *S. aureus* noch deutlich darüber. Während die meisten MSSA-Stämme neben ihrer Empfindlichkeit gegenüber Penicillinase-festen Betalaktamantibiotika auch empfindlich für Makrolide, Clindamycin und Fluorchinolone mit Resistenzraten von jeweils unter 10% sind, liegt die Resistenzrate gegenüber diesen Antibiotika bei MRSA-Stämmen über 80%. MRSA-Stämme sind in Deutschland zu 100% empfindlich für Vancomycin, Teicoplanin und Linezolid. Daptomycin und Tigecyclin sind zur Behandlung der HAP nicht zugelassen. Die Resistenzraten gegenüber Fosfomycin, Fusidinsäure, Co-trimoxazol und Rifampicin sind regional unterschiedlich, liegen aber in der Regel unter 5%.

***Pseudomonas aeruginosa*.** *P. aeruginosa* stellt zusammen mit *S. aureus* den häufigsten Erreger nosokomialer Pneumonien dar. Die Häufigkeit wird in den meisten Studien zwischen 10 und 30% angegeben, wobei die Häufigkeitsraten bei Patienten mit Risikofaktoren für MRE deutlich größer sind.

Aus den KISS-Daten ergibt sich eine Häufigkeit von 11,6% bei Patienten mit Pneumoniebeginn innerhalb von vier Tagen und von 19,9% bei Patienten mit Pneumoniebeginn nach dem siebten Tag nach Beatmungsbeginn. *P. aeruginosa*-Stämme weisen eine ausgeprägte intrinsische Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Antibiotika auf wie Ampicillin und Co-trimoxazol sowie Drittgenerationscephalosporinen der Cefotaximgruppe. Darüber hinaus hat in den letzten Jahren auch die erworbene Resistenz gegenüber Pseudomonas-wirksamen Antibiotika wie Piperacillin, Ceftazidim, Cefepim, Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und Carbapenemen weltweit zugenommen. Hierfür verantwortlich sind eine Vielzahl verschiedener Resistenzmechanismen wie Veränderungen der äußeren Zellmembran (z. B. Porinverlust), Aminoglykosid-modifizierende Enzyme, Betalaktamasen, darunter insbesondere Oxacillinasen und Metallobetalaktamasen, sowie die Hochregulation von Effluxmechanismen. Insbesondere bei Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen und chronischer Besiedlung mit *P. aeruginosa* lassen sich oft mukoide Kulturvarianten mit wechselndem Resistenzphänotyp nachweisen. Somit ist mit Ausnahme von Colistin keine Antibiotikaklasse in der kalkulierten Therapie als sicher wirksam anzusehen.

**Enterobacteriaceae.** Die verschiedenen Spezies der Familie *Enterobacteriaceae* finden sich in allen Studien unter den zehn häufigsten Erregern der HAP. Hierzu zählen insbesondere *E. coli*, *K. oxytoca* und *K. pneumoniae*, aber auch *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *Proteus* spp. und *Citrobacter* spp. Die Rangfolge ist von Studie zu Studie verschieden, hier spielen lokale Ausbruchssituationen eine wesentliche Rolle. In Deutschland stehen *E. coli* und *K. pneumoniae* im Vordergrund. Die Häufigkeit der einzelnen Spezies wird in den meisten Studien mit unter 10% angegeben. Fasst man dagegen alle Enterobakterien zusammen, so stellen sie als Gruppe in der Regel den größten Anteil unter den Erregern der HAP dar. In den meisten Studien unterscheidet sich die Häufigkeit von Enterobacteriaceae zwischen früh und spät auftretenden Pneumonien nur unwesentlich, möglicherweise als Hinweis darauf, dass ein Teil der Patienten schon bei Krankenhausaufnahme mit diesen Erregern kolonisiert ist und der Infektionsweg in der Regel endogener Natur ist. Auch bei Enterobakterien war in den letzten Jahren eine deutliche Resistenzzunahme zu beobachten, wobei hier Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen (überwiegend bei *E. coli*, in zunehmendem Maße aber auch bei *Klebsiella* spp.) sowie gegenüber Cephalosporinen der Cefotaximgruppe und Betalaktam-Betalaktamase-Inhibitorkombinationen im Vordergrund stehen. Verantwortlich für Fluorchinolonresistenz bei Enterobakterien sind Mutationen, die zu Veränderungen an Gyrasen und Topoisomerasen führen, sowie Effluxmechanismen. Die Resistenzzunahme gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen ist auf meist Plasmid-kodierte Breitspektrumbetalaktamasen (ESBLs) zurückzuführen. Hier ließ sich in Deutschland eine über Jahre zunehmende Häufigkeit ESBL-bildender *E. coli* und *K. pneumoniae* Stämme beobachten, die oft eine gleichzeitige Resistenz gegenüber Fluorchinolonen und Aminoglykosiden aufweisen. In den letzten Jahren hat sich der Anteil ESBL-bildender *E. coli* und *K. pneumoniae* Stämme allerdings stabilisiert und liegt bei 10-15%. In der Gruppe *Enterobacter-Serratia-Citrobacter* ist die häufig zu beobachtende Resistenz gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen dagegen meist durch chromosomal kodierte AmpC-Betalaktamasen bedingt. Ursächlich für eine Resistenz von Enterobakterien gegenüber Carbapenemen sind verschiedene Betalaktamasen wie Carbapenemasen (Klasse A-Betalaktamasen, Metallo-Betalaktamasen und Oxacillinasen) sowie Veränderungen an der äußeren Zellmembran. Detaillierte Angaben über die Häufigkeit dieser unterschiedlichen Resistenzmechanismen findet man in den aktuellen Publikationen des Robert-Koch-Instituts [78].

Insgesamt ist die Häufigkeit Carbapenem-resistenter Enterobakterien in Deutschland weiterhin noch sehr gering (< 1%), sie stellt allerdings in Griechenland, der Türkei, arabischen Ländern und Israel ein immer häufiger beobachtetes Phänomen dar, welches bei Patienten, die in diesen Ländern hospitalisiert waren, auch bei der kalkulierten Antibiotikatherapie berücksichtigt werden sollte. Gelegentlich werden aber auch aus Deutschland Häufungen von Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien berichtet [79].

**Acinetobacter spp.** Zu den *Acinetobacter* spp. der *A. baumannii* Gruppe zählen *A. baumannii*, *A. nosocomialis* und *A. pittii*. Sie sind im Rahmen der mikrobiologischen Routinediagnostik nicht immer sicher zu unterscheiden und werden daher in der Regel als *A. baumannii* identifiziert. *A. baumannii* hat weltweit als Erreger der VAP an Bedeutung gewonnen. Die Häufigkeit schwankt regional erheblich, dies hängt mit der Tatsache zusammen, dass *A. baumannii* oft zu Hospitalausbrüchen führt, die sich explosionsartig ausbreiten können und nur schwer zu kontrollieren sind. Eine bedeutende Eigenschaft, die auch zur epidemischen Verbreitung von *A. baumannii* beiträgt, ist neben einer intrinsischen Resistenz dieser Erreger gegenüber Penicillinen und Cephalosporinen ihre Fähigkeit, in rascher Folge weitere Resistenzeigenschaften z. B. gegenüber Fluorchinolonen, Aminoglykosiden und seit einigen Jahren auch gegenüber Carbapenemen zu erwerben. Die Resistenz gegen Carbapeneme ist bedingt durch Oxacillinasen (insbesondere OXA-23, OXA-72, und OXA-58-like) und seltener auch durch Metallobetalaktamasen (NDM, VIM). Immer häufiger werden panresistente Stämme gefunden, die nur noch gegenüber Colistin empfindlich sind, allerdings kommen inzwischen auch Colistin-resistente *A. baumannii* Stämme vor.

**Stenotrophomonas maltophilia.** *S. maltophilia*, ebenso wie *A. baumannii* eher für *late-onset* VAP verantwortlich, zeichnet sich durch eine umfangreiche intrinsische Resistenz gegenüber einer Vielzahl von Antibiotikaklassen aus. Zuverlässig wirksam sind lediglich Co-trimoxazol, welches als Mittel der Wahl gilt, sowie Fluorchinolone, Resistenzen gegenüber diesen Substanzen kommen jedoch vor. Schwere Pneumonien durch *S. maltophilia* sind eher selten, meist handelt es sich um eine Besiedlung der Atemwege bei beatmeten Patienten, wobei eine vorausgehende Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum, insbesondere mit Carbapenemen, den entscheidenden Risikofaktor darstellt. Die meisten Studien geben die Häufigkeit von *S. maltophilia* als Erreger der HAP mit 2% bis 10% an.

**Legionella pneumophila.** HAP mit *Legionella pneumophila* oder anderen *Legionella* spp. treten insbesondere bei immunkompromittierten Patienten auf. Zur Häufigkeit nosokomialer Legionellen-pneumonien gibt es wenig verlässliche Zahlen. Ihr Auftreten ist regional sehr unterschiedlich und hängt einerseits vom Ausmaß der Legionellenbelastung in der Wasserversorgung des jeweiligen Krankenhauses, andererseits von der Exposition beatmeter und nichtbeatmeter Patienten mit kontaminiertem Leitungswasser ab.

**Polymikrobielle bakterielle Infektionen.** Obwohl allgemein akzeptiert ist, dass Beatmungs-assoziierte Pneumonien oft polymikrobielle Infektionen darstellen, geben die meisten der hier aufgeführten Studien hierzu keine genauen Zahlen an, ihr Anteil wird auf mindestens 30-40% geschätzt.

**Aspergillus spp.** Nosokomiale Pneumonien durch *Aspergillus* spp. werden auch bei Patienten außerhalb der klassischen Risikokollektive mit definierter Immunsuppression beobachtet. Die Häufigkeit liegt bei 1-1.4% [47,64,80,81]. Gefährdet sind insbesondere Patienten auf Intensivstationen sowie Patienten mit COPD mit einer über einen längeren Zeitraum durchgeführten Glucocorticoidmedikation.

Auch Patienten mit bzw. nach einer Influenza-Pneumonie gelten als Risikopatienten [82]. Die Sterblichkeit liegt mit 70-80% sehr hoch.

**Viren.** Viren treten bei Immunkompetenten selten als Erreger einer HAP in Erscheinung. Allerdings sind Häufungen oder Ausbrüche nosokomialer Pneumonien mit Adenoviren, RS-Viren, Herpesviren und insbesondere Influenza-Viren beschrieben [83,84].

In einer prospektiven Studie wurde über einen hohen Anteil (16%) von akuter Cytomegalovirus-Infektion bei Beatmungs-assoziierten Pneumonien immunkompetenter Patienten berichtet [85]. Wie bei allen Herpesviren ist die Differenzierung von asymptomatischer Infektion und CMV-Erkrankung insbesondere vor dem Hintergrund der VAP schwierig; quantitative cut-offs der CMV-PCR in der BAL sind für dieses Kollektiv nicht etabliert. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist daher nicht gesichert und letztlich nur durch eine kontrollierte Therapiestudie zu klären.

**Resistenzepidemiologie.** Insgesamt haben sich in den letzten Jahren keine Anhaltspunkte dafür ergeben, dass die Erreger nosokomialer Pneumonien in Deutschland eine Resistenzentwicklung erfahren hätten, die eine Änderung in der kalkulierten Therapie der HAP/VAP erforderlich erscheinen lassen. Auch wenn keine aktuellen, prospektiv gewonnenen, verlässlichen Daten zur Resistenzepidemiologie von Erregern nosokomialer Pneumonien in Deutschland vorliegen, lässt sich aus anderen Daten schließen, dass sich die Resistenzsituation in Deutschland insgesamt nicht therapierelevant verschlechtert hat.

So zeigen Daten aus dem ECDC Surveillance Report für invasiv verlaufende Infektionen (überwiegend Blutstrominfektionen) in Deutschland [86], dass die Häufigkeit von MRSA von 21% im Jahr 2010 auf 11% im Jahr 2015 zurückgegangen ist. Bei *P. aeruginosa* ist die Resistenzhäufigkeit im Wesentlichen unverändert (Piperacillinresistenz 16% in 2010 und 18% in 2015; Ceftazidim 8% vs. 9%; Carbapeneme 13% vs. 15%; Fluorchinolone 18% vs. 14%). Bei *E. coli* zeigt sich ein geringer Anstieg der Häufigkeit von ESBL-Bildnern von 8% im Jahr 2010 auf 10% im Jahr 2015, bei *K. pneumoniae* dagegen ist die ESBL-Häufigkeit im gleichen Zeitraum von 13% auf 10% zurückgegangen. Ebenso ist die Häufigkeit der Multiresistenz bei *P. aeruginosa*, *E. coli* und *K. pneumoniae* seit 2011 weitgehend unverändert. Ein Rückgang der MRSA-Häufigkeit in Deutschland (von 17% im Jahr 2010 auf 13% im Jahr 2013) zeigt sich auch in den letzten Surveillancestudien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. Aber auch bei *P. aeruginosa* und *E. coli* zeigte sich ein Rückgang der Resistenz-Häufigkeit gegenüber wichtigen Antibiotikagruppen sowie der Multiresistenz zwischen 2010 und 2013, während es bei *K. pneumoniae* innerhalb dieses Zeitraums zu einem geringen Anstieg gekommen ist [62].

Nach aktuellen, unpublizierten KISS-Daten aus den Jahren 2011-2015 liegt die Häufigkeit von MRSA unter allen *S. aureus* Stämmen, die im Zusammenhang mit Beatmungs-assoziierten Pneumonien isoliert wurden, in Deutschland bei 30%. Bei den Gram-negativen Erregern ist der Anteil von MRE mit 11-14% deutlich geringer (Tabelle 8). Insgesamt ist auch bei den KISS-Daten ein Trend zu abnehmenden Resistenzraten gegenüber der Vorperiode 2005-2009 zu beobachten. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass diese Daten nur einen groben Anhaltspunkt zur Häufigkeit des Auftretens resistenter Erreger bei HAP bieten können und nicht als alleinige Grundlage therapeutischer Entscheidungen dienen können. Auch nationale oder internationale Daten zur Resistenzepidemiologie können, selbst wenn sie in aktuellen, prospektiven Studien unter Verwendung adäquater mikrobiologischer Methoden gewonnen wurden, für eine individuelle Therapieentscheidung nicht

herangezogen werden. Auf eine Veröffentlichung entsprechender Tabellen wird daher in dieser Leitlinie verzichtet.

Sowohl die Häufigkeit der verschiedenen Erreger nosokomialer Pneumonien als auch die Häufigkeit des Auftretens von Pneumonieerregern mit bestimmten Antibiotikaresistenzen ist starken regionalen Schwankungen unterworfen, unterscheidet sich von Krankenhaus zu Krankenhaus und auch innerhalb eines Krankenhauses von Abteilung zu Abteilung. Das Vorhandensein einer lokalen Resistenzstatistik möglichst auf Abteilungsebene ist daher neben einer kompetenten Bewertung individueller Risikofaktoren für die Auswahl einer kalkulierten Antibiotikatherapie von überragender Bedeutung.

**In der Leitliniengruppe besteht Konsens darüber, dass in Abständen von 6–12 Monaten das Erregerspektrum und die Resistenzsituation der jeweiligen Station/Einrichtung erhoben und so dargestellt werden sollte, dass diese Daten für Entscheidungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie herangezogen werden können. Die Erhebung erfolgt idealerweise bezogen auf die bei HAP nachgewiesenen Erreger, mindestens aber auf solche, die in Atemwegsmaterialien nachgewiesen wurden.**

Erreger <sup>a</sup>	Anzahl (%)	MRE-Rate <sup>b</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i>	2466 (22,7)	30,0 %
MSSA	1727 (15,9)	
MRSA	739 (6,8)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>c</sup>	2263 (20,8)	13,6 %
Non-MRE	1955 (18,0)	
MRE	308 (2,8)	
<i>Escherichia coli</i> <sup>c</sup>	2030 (18,6)	13,0 %
Non-MRE	1765 (16,2)	
MRE	265 (2,4)	
<i>Klebsiella</i> spp. <sup>c</sup>	1988 (18,3)	11,7 %
Non-MRE	1755 (16,1)	
MRE	233 (2,2)	

Tab. 8: Auftreten von MRE bei 14.908 Patienten mit nosokomialer Pneumonie in KISS-Intensivstationen aus den Jahren 2011-2015, insgesamt 10.885 Erregernachweise (nur die vier häufigsten Erreger sind dargestellt). <sup>a</sup> Mehrfachnennung möglich, <sup>b</sup> Resistenzrate = Anteil der multiresistenten Erreger /Gesamtzahl der Isolate des Erregers, <sup>c</sup> Definition MRE: *P. aeruginosa*, Resistenz gegen > 3 der Antibiotika Piperacillin, Ceftazidim, Chinolone, Aminoglycoside, Imipenem; *E. coli* und *Klebsiella* spp., Resistenz gegen Drittgenerations-Cephalosporine.

## 7. Antiinfektiva

### 7.1. Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

Zwei verschiedene Kombinationspräparate sind erhältlich, Amoxicillin/Clavulansäure und Ampicillin/Sulbactam. Aminopenicilline sind wirksam gegenüber Streptokokken inklusive Pneumokokken sowie gegenüber *H. influenzae*. Vorteil der mit einem Betalaktamase-Inhibitor geschützten Substanzen gegenüber Ampicillin ist das um *M. catarrhalis*, *Klebsiella* spp., *S. aureus* und

viele Anaerobier erweiterte Spektrum; die in etwa 10-15% auftretenden Betalaktamase-positiven *Haemophilus* spp. werden ebenfalls erfasst. Zu den Nebenwirkungen beider Substanzen gehören gastrointestinale Störungen. Bei Amoxicillin/Clavulansäure wurden Fälle von irreversiblen Leberversagen beschrieben, die sehr wahrscheinlich auf den Clavulansäureanteil zurückzuführen sind. Auch bei Ampicillin/Sulbactam wurden intrahepatische Cholestasen, selten auch Thrombopenie, Leukopenie und Anämie (reversibel) beschrieben. Darüber hinaus sollte an die erhöhte Kaliumzufuhr gedacht werden. Bei beiden Substanzen wird daher eine Kontrolle von Blutbild, Serum-Kreatinin und Leberfunktionsparametern bei längerer Anwendung empfohlen.

## 7.2. Ureidopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

Hierzu gehört Piperacillin/Tazobactam, das klinisch bei HAP gut untersucht ist und eine gute bis sehr gute Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* besitzt. Das Wirkspektrum von Piperacillin ähnelt dem der Aminopenicilline, die *in vitro*-Aktivität gegenüber Enterobacteriaceae ist jedoch höher. In Kombination mit Sulbactam oder Tazobactam erweitert sich das Wirkspektrum und umfasst zusätzlich eine Reihe Ampicillin-resistenter *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* (geringere Aktivität als Ampicillin/Sulbactam) und zahlreiche Anaerobier; die Aktivität gegenüber *P. aeruginosa* ist jedoch nur unwesentlich verbessert. Bei Nachweis AmpC-Betalaktamase-bildender Enterobacteriaceae wie *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. u. a. ist eine Monotherapie mit Piperacillin/Tazobactam wegen einer Resistenzentwicklung unter Therapie nicht empfehlenswert.

Der als freier Kombinationspartner angebotene Betalaktamaseinhibitor Sulbactam hat mit Piperacillin *in vitro* eine deutlich geringere Wirksamkeit gegen Enterobacteriaceae als Piperacillin/Tazobactam; eine Übertragbarkeit der *in vitro*-Testergebnisse für Piperacillin/Tazobactam auf Piperacillin/Sulbactam ist daher für Enterobacteriaceae nicht zulässig. Die fixe Kombination mit Tazobactam ist gut untersucht, die Dosierung beträgt 3–4 × 4,5 g. Die Nebenwirkungen sind denen der Aminopenicilline vergleichbar. Piperacillin/Tazobactam ist für die intermittierende Gabe mit verlängerter Infusionsdauer (vier Stunden) und auch als kontinuierliche Infusion untersucht.

## 7.3. Cephalosporine

Zu den bei HAP klinisch gut untersuchten Substanzen gehören aus der Gruppe 3a (Drittgenerationscephalosporine der Cefotaxim-Gruppe) Ceftriaxon und Cefotaxim, aus der Gruppe der pseudomonas-wirksamen Substanzen Ceftazidim und Cefepim. Ceftriaxon und Cefotaxim haben ein breites Wirkungsspektrum mit ausgeprägter Aktivität gegenüber Gram-negativen Bakterien. Durch die Ausbreitung von ESBL-bildenden Enterobacteriaceae, die auch die Drittgenerationscephalosporine inaktivieren, haben die Substanzen an Bedeutung beim Einsatz gegen diese Erreger verloren. Cefotaxim und Ceftriaxon sind *in vitro* wirksamer als Cefuroxim gegen *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Klebsiella* spp. und gegen *S. pneumoniae*. Dies gilt auch für Pneumokokken mit intermediärer Sensitivität gegenüber Penicillin. Penicillinresistente Pneumokokken sind dagegen noch in etwa 90–95% empfindlich bzw. intermediär empfindlich gegenüber Ceftriaxon und Cefotaxim (MHK ≤2 mg/L). Die Aktivität der Cephalosporine der Gruppe 3a gegenüber Staphylokokken ist dagegen wesentlich geringer als die der Cephalosporine der 1. oder 2. Generation. Zu den Cephalosporinen mit Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* gehören Ceftazidim und Cefepim. Die Aktivität von Ceftazidim wie auch von Cefepim gegenüber Staphylokokken (mittlere MHK-Werte um 2 µg/ml) ist ähnlich wie die der Cefotaxim-Gruppe unzureichend. Die Aktivität von Ceftazidim gegenüber Pneumokokken (MHK-Werte bis 0.5 mg/l) ist etwas geringer als die von Cefepim (MHK-Werte bis 0.125 mg/l) und ist der Aktivität

von Ceftriaxon/Cefotaxim (MHK-Werte <0.06 mg/l) unterlegen. Ceftazidim ist daher für die kalkulierte Monotherapie der HAP nicht geeignet. Zum Einsatz von Cefepim bei schweren Infektionen besteht eine kontroverse Diskussion aufgrund von Metaanalysen, die eine Übersterblichkeit bei Therapie mit dieser Substanz fanden [87] bzw. nicht bestätigen konnten [88]. Die Verfügbarkeit von Cefepim in Deutschland ist limitiert. Ceftriaxon und Cefotaxim unterscheiden sich durch ihre Halbwertszeit, die bei Cefotaxim ca. eine Stunde beträgt und bei Ceftriaxon mit acht Stunden wesentlich länger ist. Für die kalkulierte Initialtherapie wird eine Tagesdosis von 1 × 2 g Ceftriaxon empfohlen. Bei der sehr kurzen Halbwertszeit von Cefotaxim werden Einzeldosen von 2 g und ein Dosierungsintervall von höchstens acht Stunden empfohlen. Auch Ceftazidim und Cefepim werden bei schweren Infektionen in einer Dosis von 3 × 2 g täglich verabreicht. Ceftriaxon wird überwiegend biliär eliminiert, während Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim nahezu vollständig renal ausgeschieden werden. Ihre Dosis muss an die Nierenfunktion angepasst werden. Häufige Nebenwirkungen betreffen gastrointestinale Symptome, Exantheme und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Ceftobiprol ist das bislang einzige zur Therapie nosokomialer Pneumonien (HAP, Non-VAP) zugelassene Cephalosporin mit Erweiterung des Erregerspektrums auf MRSA. Es bindet auch an Penicillin-bindende Proteine, die verantwortlich für Betalaktamresistenz (PBP2a) von Pneumokokken und Staphylokokken sind. Es ist wirksam gegen Gram-positive Erreger und relevante Gram-negative Pneumonieerreger einschließlich *P. aeruginosa*. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten vor allem gastrointestinale Störungen, lokale Hautreaktionen, erhöhte Leberenzyme und Hyponatriämie auf.

Für alle aufgeführten Cephalosporine wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diarrhöen durch *Clostridium difficile* sowie die Selektion von ESBL-Enterobakterien beschrieben. Cefepim ist bei hohen Tagesdosen und eingeschränkter Nierenfunktion mit Neurotoxizität assoziiert.

#### **7.4. Cephalosporine mit Betalaktamaseinhibitor**

Ceftolozan/Tazobactam verbindet ein neues Cephalosporin mit einem bekannten Betalaktamaseinhibitor, während bei Ceftazidim/Avibactam ein bekanntes Cephalosporin mit einem neuen Betalaktamaseinhibitor kombiniert wurde.

Beide Substanzen weisen eine gute Wirksamkeit im Gram-negativen Bereich einschließlich multiresistenter Enterobakterien und *P. aeruginosa* auf. Im Unterschied zu Tazobactam inhibiert Avibactam auch Carbapenemasen der KPC-Familie. Nicht wirksam sind die Substanzen gegen Metallo-Betalaktamasen. Eine Studie zu Ceftazidim/Avibactam bei HAP ist abgeschlossen, aber noch nicht publiziert.

#### **7.5. Carbapeneme**

Carbapeneme besitzen ein breites antimikrobielles Spektrum und sind wirksam gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien einschließlich ESBL-Bildnern und Anaerobiern. Sie haben eine Wirkungslücke (Primärresistenz) gegenüber *S. maltophilia*, MRSA und *E. faecium*. Zur Gruppe der pseudomonaswirksamen Substanzen zählen Imipenem/Cilastatin und Meropenem; Ertapenem ist bei sonst vergleichbarer Aktivität gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien unwirksam gegenüber *P. aeruginosa* und *A. baumannii*. Die MHK-Werte bei Gram-negativen Bakterien liegen für Meropenem um etwa zwei Verdünnungsstufen niedriger als für Imipenem; bei beiden Substanzen ist die Aktivität gegen *P. aeruginosa* relativ gering; die MHK-Werte von Wildtyp-Stämmen liegen bis 2 mg/l

(Meropenem) oder 4 mg/l (Imipenem), die klinische Aktivität ist jedoch meist ausreichend. Die Aktivität von Meropenem bei Streptokokken, Staphylokokken und *A. baumannii* ist geringer als die des Imipenems.

Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten liegt bei den Carbapenemen bei ca. einer Stunde mit Ausnahme von Ertapenem, dessen Halbwertszeit (HWZ) ca. vier Stunden beträgt. Die Ausscheidung erfolgt bei allen Substanzen überwiegend renal. Ertapenem wird einmal täglich in einer Dosis von 1 g intravenös infundiert. Imipenem und Meropenem werden dreimal oder viermal täglich in einer Dosis von 1 g appliziert, wobei Meropenem auch als Bolus verabreicht werden kann.

Übelkeit und Erbrechen bei ca. 3–4% der Patienten sowie Diarrhöen in einer ähnlichen Frequenz sind die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Carbapeneme. In seltenen Fällen, insbesondere nach Überdosierung bei Niereninsuffizienz, wurden unter der Therapie mit Imipenem, seltener auch mit anderen Carbapenemen, Krampfanfälle gesehen. Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure mit Carbapenemen kann die Plasmakonzentrationen des Antiepileptikums deutlich reduziert sein, so dass es auch dadurch zu Krampfanfällen kommen kann.

## 7.6. Fluorchinolone

Für die Behandlung der HAP sind die Fluorchinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin von Bedeutung. Alle Substanzen sind hochaktiv gegen *H. influenzae*, *M. catarrhalis* und häufig auch gegen Enterobacteriaceae einschließlich *Klebsiella* spp. Die Aktivität gegenüber Legionellen ist besser (MHK<sub>90</sub>-Werte ~ 0,06 mg/l) als die von Clarithromycin; auch in Zellkulturmodellen wirken sie besser als Makrolide. Ein Argument für die Wahl dieser Substanzen als Kombinationspartner bei HAP kann daher die Spektrumserweiterung gegenüber Legionellen darstellen.

Zu unterscheiden sind Substanzen mit Pneumokokkenaktivität (Moxifloxacin, Levofloxacin) und Substanzen mit Pseudomonasaktivität (Ciprofloxacin, Levofloxacin). Die *in vitro*-Aktivität von Moxifloxacin gegenüber *S. pneumoniae* ist stärker als die von Levofloxacin. Die MHK-Werte betragen für Moxifloxacin ≤ 0,5 mg/l und für Levofloxacin ≤ 2 mg/l. Unter Berücksichtigung pharmakokinetisch-pharmakodynamischer Eigenschaften sind beide Präparate bei Pneumokokkeninfektionen als ähnlich effektiv zu betrachten.

Das Wirkspektrum von Moxifloxacin umfasst auch Anaerobier. Im Unterschied zu Moxifloxacin kann Levofloxacin in der bei HAP untersuchten höheren Dosis von 2 x 500 mg als für fluorchinolonempfindliche *P. aeruginosa* klinisch ausreichend wirksam betrachtet werden. Bei gesicherter Pseudomonas-Infektion sollte allerdings auf Ciprofloxacin gewechselt werden, das eine bessere Wirkung gegenüber *P. aeruginosa* zeigt.

Ciprofloxacin wird aufgrund seiner schwachen Wirkung gegenüber *S. pneumoniae* (MHK-Werte bis 2 mg/L) nicht für die kalkulierte Therapie von Infektionen mit Pneumokokken als möglichem Erreger empfohlen (*early-onset* HAP). Ferner weist die Substanz eine schwächere Wirksamkeit gegen Staphylokokken auf. Dagegen kann es als Kombinationspartner bei VAP mit erhöhtem Risiko von MRE eingesetzt werden. Allerdings muss bei der Auswahl der kalkulierten Therapie beachtet werden, dass Resistenzen wichtiger Enterobacteriaceae wie *E. coli* oder *Klebsiella* spp. gegenüber allen Fluorchinolonen in den letzten zehn Jahren deutlich zugenommen haben.

Die Konzentrationen der Fluorchinolone sind aufgrund ihrer guten Gewebegängigkeit in der bronchoalveolären Epithelflüssigkeit deutlich höher als die Serumkonzentrationen. Die Verteilungsvolumina

betragen ~ 1,2 l/kg (Levofloxacin) bzw. ~ 2,5 l/kg (Moxifloxacin). Die Elimination von Levofloxacin erfolgt fast ausschließlich renal und ist daher von der Nierenfunktion abhängig. Moxifloxacin dagegen wird mit einer Halbwertszeit von etwa 13 Stunden überwiegend hepatisch eliminiert und wird unabhängig von der Nierenfunktion mit 1 x 400 mg/d dosiert. Nur etwa 20% lassen sich unverändert im Urin nachweisen. Da der Metabolismus der Substanz unabhängig von der Aktivität hepatischer Monooxygenasen ist, sind entsprechende Interaktionen nicht zu erwarten. Die in klinischen Studien getestete Dosierung von Ciprofloxacin bei HAP beträgt 3 x 400 mg parenteral.

Häufigste unerwünschte Wirkungen der Fluorchinolone sind gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Bauchschmerzen) sowie Leberfunktionsstörungen. Es sind Fälle von tödlicher Hepatitis im Zusammenhang mit Moxifloxacin berichtet worden, die die Indikation der Substanz bei ambulant erworbenen Atemwegsinfektionen eingeschränkt haben. Für alle Fluorchinolone wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diarrhöen durch *C. difficile* sowie die Selektion von MRSA beschrieben. Gelegentliche bis seltene Nebenwirkungen aller Fluorchinolone sind eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG sowie schmerzhafte Sehnenentzündungen (einschließlich der seltenen Sehnenruptur, meist bei längerer Anwendung), ZNS-Reaktionen wie Krampfanfälle, Erregungszustände, Verwirrtheit und Halluzinationen, Sehstörungen, Hautreaktionen und Hyperglykämie oder Hypoglykämie. Vorsicht ist geboten bei Hypokaliämie, erworbener QTc-Intervall-Verlängerung, Bradykardie und schwerer Herzinsuffizienz, symptomatischen Herzrhythmusstörungen sowie gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika und anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern.

### 7.7. Aminoglykoside

Gut untersucht als Kombinationspartner bei schweren Infektionen sind Gentamicin, Tobramycin und Amikacin. Die Substanzen zeigen eine gute Wirkung gegen viele Enterobacteriaceae und gegen *P. aeruginosa*. Ihre Wirkung gegenüber Gram-positiven Bakterien ist weniger ausgeprägt. Unzureichend ist die Aktivität bei Streptokokken und Pneumokokken. Die Konzentrationen im pulmonalen Kompartiment sind nach systemischer Applikation niedrig. Eine Monotherapie mit Aminoglykosiden ist daher nicht indiziert. In der Kombinationstherapie sollten bei pulmonalen Infektionen hohe Einzeldosen bei einmal täglicher Applikation über eine Stunde gewählt werden, um ausreichende Konzentrationen im Alveolarfilm zu erzielen. Aminoglykoside werden renal ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei nierengesunden Patienten bei ca. zwei Stunden; bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann sich die HWZ beträchtlich verlängern. Ein Drug-Monitoring ist erforderlich. Die Dosierung der Aminoglykoside muss an die Nierenfunktion angepasst werden. Talspiegelmessungen zur eventuellen Dosisanpassung sind ab dem dritten Behandlungstag sinnvoll und können Überdosierungen zu vermeiden helfen. Innerhalb eines 24-Stunden-Dosierungsintervalls werden als therapeutische Zielbereiche Talkonzentrationen von < 1 mg/l für Gentamicin und Tobramycin und < 5 mg/l für Amikacin angestrebt. Pharmakologische und klinische Daten sprechen überwiegend dafür, dass durch die tägliche Einmaldosierung bei verbesserter Wirkung das Nebenwirkungsrisiko gesenkt werden kann. Während die zugelassenen Tagesdosen von Gentamicin und Tobramycin bei 3–6 mg/kg/d liegen, werden diese Substanzen in der Therapie schwerer Infektionen auch in höheren Dosierungen von 5–7 mg/kg/d bei einmal täglicher Applikation eingesetzt. Die Tagesdosis von Amikacin liegt bei normaler Nierenfunktion bei 15–20 mg/kg/d.

Bei den unerwünschten Wirkungen ist besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich der Nephrotoxizität, der Oto- und Vestibulotoxizität und der Hemmung der neuromuskulären Übertragung geboten.

Vorschädigungen dieser Organsysteme sollten zu zurückhaltendem Einsatz der Aminoglykoside führen, auch sollte die gleichzeitige Gabe weiterer nephrotoxischer Substanzen vermieden werden. Selten werden schwere Bronchospasmen und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Im Rahmen der heute üblichen Deeskalationskonzepte werden die ausschließlich in Kombination eingesetzten Aminoglykoside bei klinischem Ansprechen und/oder Nachweis eines auf den Kombinationspartner empfindlichen Erregers nach wenigen Tagen abgesetzt, wodurch das Nebenwirkungsrisiko reduziert wird.

Die inhalative adjunktive Therapie mit Aminoglykosiden wird mit Gentamicin, Amikacin oder Tobramycin durchgeführt. Die Dosierungen sind nicht standardisiert. Für die Anwendung von invasiv beatmeten Patienten wurde u.a. Tobramycin in einer Dosis von 2 x 200 mg/d geprüft. Für die Verneblung mit einem Ultraschallvernebler wurde die Substanz mit NaCl (0,9%) auf 10 ml aufgefüllt. Mit diesem Vorgehen ergaben sich bereits erhöhte Serumspiegel bei Patienten mit Niereninsuffizienz [89]. Bisher gibt es keine prospektiven randomisierten Studien, die einen Nutzen der zusätzlichen Gabe von vernebelten Aminoglykosiden bei der VAP belegen und die Art und Weise der Verneblung ist nicht geprüft und/oder standardisiert.

## **7.8. Makrolide**

Makrolide haben eine gute Wirkung gegenüber Mykoplasmen, Chlamydien und Legionellen sowie gegenüber Streptokokken. In Deutschland sind neben Erythromycin auch Clarithromycin und Azithromycin zur parenteralen Anwendung verfügbar. Diese Substanzen zeichnen sich im Vergleich zu Erythromycin durch vermehrte Säurestabilität und bessere orale Bioverfügbarkeit aus, teilweise auch durch ein geringeres Potential zu Arzneimittel-Interaktionen. Die zeitweise hohen Resistenzraten gegenüber Pneumokokken waren in den letzten Jahren rückläufig. Die Aktivität der „neueren“ Makrolide gegenüber *H. influenzae* ist mäßig, bei Clarithromycin oft im MHK-Bereich 8-16 mg/l, und die klinische Wirkung entsprechend unsicher. Im Fall von Clarithromycin wirkt *in vivo* zusätzlich der 14-OH-Metabolit. Die *in vitro*-Aktivität von Azithromycin ist vergleichsweise stärker (MHK-Werte 1-2 mg/l). Sie wird aber hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit ebenfalls nicht als ausreichend betrachtet. Gegenüber *Legionella* spp. ist Clarithromycin die *in vitro* wirksamste Substanz (MHK<sub>90</sub> ≤ 0.004 mg/l). Die MHK-Werte von Erythromycin und Azithromycin sind höher (MHK<sub>90</sub>-Werte ~0,125 mg/l). Die Wirkung von Clarithromycin auf intrazelluläre Legionellen scheint allerdings nicht besser als die der anderen Makrolide zu sein und ist der Fluorchinolonwirkung unterlegen.

Makrolide werden bei HAP als Kombinationspartner eingesetzt, wenn eine Infektion mit Legionellen, Mykoplasmen oder Chlamydien vermutet wird und Fluorchinolone nicht gegeben werden können. Darüber hinaus wird eine Kombinationstherapie mit Nutzung der antiinflammatorischen Wirkung der Makrolide ähnlich wie bei der schweren ambulant erworbenen Pneumonie diskutiert; hierfür reicht die bisherige Evidenz [90] allerdings nicht aus. Nach Infusion von 1 g Erythromycin über eine Stunde beträgt die Halbwertszeit ~ zwei Stunden; das empfohlene Dosierungsintervall ist sechs bis acht Stunden. Das Verteilungsvolumen ist ~ 0,7 l/kg. Das Verteilungsvolumen von Clarithromycin ist größer, das von Azithromycin mit 23 bis 31 l/kg erheblich größer. Relativ niedrige Serumspiegel dieser Substanzen bei sehr hohen Gewebespiegeln sind die Folge. Die Halbwertszeit von Clarithromycin beträgt ~ drei bis vier Stunden. Charakteristisch für Azithromycin sind die sehr lange Eliminationshalbwertszeit von etwa 20 bis 40 Stunden und die hohen Konzentrationen im Gewebe. Die infolge der langen Halbwertszeit vorkommenden subinhibitorischen Wirkstoffkonzentrationen sind mit

einer vermehrten Resistenzselektion bei *S. pneumoniae* assoziiert worden. Die Makrolide werden in der Leber metabolisiert und vorzugsweise biliär ausgeschieden.

Bei allen Substanzen stehen gastrointestinale Beschwerden mit Motilitätssteigerung als unerwünschte Wirkungen im Vordergrund. Im Vergleich zu Erythromycin sind diese unerwünschten Wirkungen bei den neueren Makroliden seltener. Selten kann es zu ZNS-Reaktionen oder Hautreaktionen kommen. Die Venenverträglichkeit bei intravenöser Gabe von Erythromycin und Clarithromycin ist schlecht. Alle Makrolide können eine Verlängerung der QTc-Zeit im EKG verursachen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bekannten ventrikulären Arrhythmien, Hypokaliämie, Bradykardie oder gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die die QTc-Zeit verlängern.

## 7.9. Glykopeptide

Glykopeptide sind unwirksam gegenüber allen klinisch relevanten Gram-negativen Bakterien. Aufgrund ihres schmalen Wirkungsspektrums, ihrer klinisch relevanten Toxizität und einer limitierten Gewebegängigkeit gewannen Vancomycin und Teicoplanin erst mit der MRSA-Epidemie an Bedeutung. Fast alle Gram-positiven Bakterien einschließlich MRSA und Penicillin-resistenter Pneumokokken sind gegenüber Glykopeptiden empfindlich. Sie wirken zeitabhängig, d. h. die antibakterielle Wirkung ist abhängig von der Dauer des Serumspiegels oberhalb der MHK der Zielerreger, nicht vom Serumspitzenspiegel.

In der Pneumoniebehandlung beschränkt sich ihr Einsatz auf Infektionen durch MRSA-Stämme und darüber hinaus auf Fälle, bei denen wegen Allergie kein anderes Antibiotikum eingesetzt werden kann. *S. aureus* Pneumonien durch Methicillin-sensible Stämme werden nicht mit Glykopeptiden therapiert, da diese geeigneten Penicillinen in den klinischen Endpunkten unterlegen sind [91].

Vancomycin wird intravenös verabreicht, da es nicht im relevanten Umfang enteral resorbiert wird; die Elimination erfolgt renal. Die Serumhalbwertszeit von Vancomycin beträgt ca. sechs Stunden. Der Talspiegel sollte bei schweren Infektionen auf etwa 15 mg/l eingestellt werden. Zwei Varianten der Applikation von Vancomycin können empfohlen werden: 1.) Die Infusion über 1-2 Stunden von initial 1 g (15 mg/kg Körpergewicht) im Intervall von 12 Stunden mit nachfolgender Anpassung der Einzeldosis durch Spiegelbestimmung zur Erzielung des erwünschten Talspiegels und 2.) eine Ladedosis von 35 mg/kg mit nachfolgender kontinuierlicher Infusion. Die Einstellung des steady-state-Spiegels sollte auf ca. 15-20 mg/l erfolgen. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz sind wiederholte Messungen des Talspiegels zur Dosissteuerung obligat. Die Regeldosis beträgt unter diesen Umständen 15 mg/glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)/d. Der Einsatz alternativer Antiinfektiva ist dann zu erwägen.

Die Nephrotoxizität von Vancomycin wurde zunächst als sehr hoch eingeschätzt. Sie war jedoch teilweise durch Verunreinigung der frühen Formulierung des Medikamentes bedingt. Es ist aktuell bei adäquater Talspiegel-gesteuerter Gabe mit einer Vancomycin-induzierten Nephrotoxizität von 5–7% zu rechnen. Eine Ototoxizität wird bei hohen Serumspiegeln ab 80 mg/l beobachtet. Im Rahmen der empfohlenen therapeutischen Spiegel kommt sie selten vor. Bei Unterschreiten der empfohlenen Infusionszeit von mindestens 60 Minuten der verdünnten Lösung kann es zu Schmerzen, Thrombophlebitis und einer Erythrodermie („red man syndrome“) kommen.

Teicoplanin zeichnet sich durch eine Serumhalbwertszeit von 70–100 Stunden aus. Seine Dosierung beträgt am ersten Tag 400 mg im Abstand von 12 Stunden, danach 6–12 mg/kg Körpergewicht alle 24 Stunden.

Telavancin ist ein neues halbsynthetisches Lipoglykopeptid-Antibiotikum. Es wird bei normaler Nierenfunktion mit 10 mg/kg Körpergewicht alle 12 Stunden appliziert. Bei Niereninsuffizienz ab einer Kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min. ist Telavancin kontraindiziert und zeigte in Studien eine erhöhte Letalität im Vergleich zu Vancomycin. Neben den bekannten Nebenwirkungen der Glykopeptide fand sich außerdem ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse von Blutgerinnungstests (PTT, INR).

#### 7.10. Oxazolidinone

Die neue Klasse der Oxazolidinone (in Deutschland verfügbar: Linezolid p.o. und i.v.) wurde in erster Linie zur Behandlung von MRSA-Infektionen entwickelt. Linezolid ist aktiv gegenüber den meisten aeroben Gram-positiven Kokken. Die orale Bioverfügbarkeit ist sehr hoch. Die Halbwertszeit beträgt fünf bis sieben Stunden, die Substanz wird in Form der Hauptmetaboliten vorwiegend über die Niere eliminiert. Die Dosis beträgt 2 x 600 mg/d, eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht notwendig.

Bei den unerwünschten Wirkungen stehen gastrointestinale Beschwerden, teils lang anhaltende Neuropathien (inklusive den Sehnerv betreffend) und Myelosuppression im Vordergrund. Blutbildveränderungen wurden v. a. bei längerer Behandlungsdauer gesehen. Aufgrund dieser Nebenwirkung sind wöchentliche Blutbildkontrollen während einer Therapie angezeigt; eine Therapiebegrenzung auf maximal 28 Tage wird empfohlen. Linezolid ist ein Hemmstoff der Monaminoxidase. Aufgrund dieser Wirkung können Interaktionen mit Sympathomimetika und anderen Arzneimitteln vorkommen. Die gleichzeitige Einnahme übermäßiger Mengen tyraminhaltiger Lebensmittel (z. B. Sojasoße, reifer Käse) sollte vermieden werden. Im Tierversuch wurde eine verminderte Fertilität beobachtet; mögliche Auswirkungen auf die reproduktiven Organe beim Menschen sind nicht bekannt.

#### 7.11. Colistin

Colistin (Polymyxin E) ist ein kationisches zyklisches Polypeptid-Antibiotikum aus der Familie der Polymyxine mit vernachlässigbarer Resorption nach oraler Gabe. Nach der Erstzulassung im Jahr 1959 wurde eine erhebliche Nephrotoxizität beobachtet, die seine Verwendung über lange Zeit stark einschränkte. Colistin wird verabreicht als Prodrug Colistinmethansulfonat, welches geringere Toxizität aufweist als Colistin, die antibakteriell wirksame Substanz, zu der es konvertiert wird. Colistin bindet an Lipopolysaccharid und Phospholipide an der äußeren Zellmembran Gram-negativer Zellen, durch Interaktion mit divalenten Kationen ( $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$ ) kommt es zur Zerstörung der Zellmembran. Die Substanz hat eine geringe Plasmaeiweißbindung und wird mit großer Variabilität auch bei normaler Kreatininclearance, besonders aber bei kritisch Kranken und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, renal eliminiert. Colistin wirkt ausschließlich gegenüber Gram-negativen Bakterien mit Ausnahme von *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Burkholderia* spp. und vielen Stämmen von *S. maltophilia*. Gegenüber Gram-positiven Kokken zeigt Colistin keine Wirksamkeit. Die Grenzwerte für Colistin für *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacteriaceae sind 2 mg/L [92].

Der Einsatz von Colistin in der systemischen Therapie ist auf schwere Infektionen durch multiresistente Stämme von *P. aeruginosa*, *A. baumannii* und Carbapenem-resistente Enterobakterien beschränkt. Allerdings ist die klinische Wirksamkeit bei Pneumonien durch multiresistente Gram-negative Erreger nur in kleinen Fallserien belegt, die meisten Studien wurden in Kombinationstherapie mit Carbapenemen, Tetracyclinen, Tigecyclin, Rifampicin u.a. durchgeführt.

Die in Deutschland verfügbaren Formulierungen enthalten Colistinmethylsulfonat, das in Milligramm und in internationalen Einheiten (IE) angegeben wird. 1 mg Colistinmethylsulfonat entspricht 12.500 IE; 1 mg der reinen Colistinbase entspricht 30.000 IE. Die empfohlene Tagesdosis für nierengesunde Erwachsene mit einem Körpergewicht > 60 kg beträgt 720 mg/kg KG entsprechend 9.000.000 IE verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen [93].

Studien zur Pharmakokinetik legen nahe, vor allem bei kritisch Kranken eine *loading dose* von 9.000.000 IE zu verabreichen, auch wenn deren Stellenwert in klinischen Studien nicht eindeutig belegt ist [94]. Die damit erreichbaren Serumkonzentrationen liegen nur gering über der MHK der als empfindlich ( $\leq 2$  mg/ml) geltenden Erreger.

Die Elimination erfolgt renal. Bei Nierengesunden treten abhängig von der Definition der Nephrotoxizität in 8% bis 37% Störungen der Nierenfunktion unter der Therapie auf [95-97]. Bei vorbestehender Niereninsuffizienz verschlechtert sich diese in über 30% der Patienten [98]. Eine tägliche Kontrolle der Nierenfunktion ist deshalb notwendig; die Dosis ist bei Niereninsuffizienz zu reduzieren, eine gleichzeitige Gabe nephrotoxischer Medikamente sollte vermieden werden. Neurotoxische Effekte wurden ebenfalls beschrieben. Die Toxizität ist dosisabhängig und reversibel, deshalb sollte eine Therapiedauer von 10-14 Tagen in der Regel nicht überschritten werden. Aufgrund der hohen intra- und interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik sollte die Therapie über Spiegelmessungen gesteuert werden. *In vitro* gemessene Synergieeffekte und klinische Studien mit kleinen Fallzahlen sprechen dafür, eine Kombinationstherapie z. B. mit Carbapenemen durchzuführen [99,100].

Für die inhalative adjunktive Applikation von Colistin existieren keine randomisierten Studien zur Dosisfindung bei intubierten Patienten mit Pneumonie. Die Vorgehensweise ist der von Patienten mit zystischer Fibrose entlehnt [101]. In einer prospektiven Arbeit [102] wurden Dosierungen von 3 Mio. IU, aufgeteilt auf drei Gaben, angewendet. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg und/oder Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2 mg/dl) wurden 1,5 Mill. IU, aufgeteilt auf drei Dosierungen, verwendet. In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie wurde eine Dosis von 3 x 5 Mio. IU mehrheitlich in Monotherapie mit gleich gutem Ergebnis bei Infektionen mit und ohne MRE eingesetzt [103].

### 7.12. Fosfomycin

Fosfomycin ist die einzige Wirksubstanz aus der Gruppe der Epoxid-Antibiotika. Es wirkt bakterizid auf proliferierende Keime und hemmt den ersten Schritt der Peptidoglykanbiosynthese. Die Substanz weist eine gute Wirksamkeit im Gram-positiven und Gram-negativen Bereich einschließlich MRSA auf. Überwiegend resistent sind *Acinetobacter baumannii*, *Listeria* spp., *Bacteroides* spp., und atypische Pneumonieerreger [104]. Durch seine gute Gewebegängigkeit stellt es eine Therapieoption auch bei Infektionen in schwer erreichbaren Kompartimenten dar [105,106].

Es liegen keine kontrollierten klinischen Studien zur Therapie der HAP vor. In kleineren Beobachtungsstudien wurde Fosfomycin eingesetzt bei Sepsis/Bakteriämie, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Knochen- sowie ZNS-Infektionen. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Substanz gehören Phlebitiden, gastrointestinale Störungen, Exantheme, Schwindel, Kopfschmerz sowie Hypernatriämie, Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen. In der systemischen Therapie schwerer Infektionen wird es parenteral in einer Dosierung von 3 x 3-5g bzw. 2 x 5-8g (maximal 20g) /Tag verabreicht.

Um einer Resistenzentwicklung (Resistenzrate unter Monotherapie 3-18%) vorzubeugen, wird Fosfomycin in klinischen Studien seit 1990 nur noch in Kombinationstherapie eingesetzt [107]. Als Kombinationspartner wurden v.a. Betalaktam-Antibiotika, Gentamicin, in der Therapie Gram-negativer Erreger auch Colistin untersucht. Fosfomycin ist als Reservepräparat bei nachgewiesener *in vitro* Aktivität für die Kombinationstherapie zur Behandlung von Staphylokokkeninfektionen, insbesondere MRSA, sowie für Infektionen durch multiresistente Enterobakterien geeignet.

#### **7.13. Co-trimoxazol**

Co-trimoxazol spielt im Indikationsbereich der schweren nosokomialen Infektionen heute nur noch bei der gezielten Therapie von Infektionen mit *S. maltophilia* eine Rolle. Die Dosierung beträgt 2–3 x 960 mg, bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion erforderlich. Die Substanz sollte bei parenteraler Gabe durch einen weitlumigen venösen Zugang appliziert werden. Eine Sulfonamidallergie sollte ausgeschlossen sein; auf Nephrotoxizität, Lebertoxizität, Hyperkaliämie, Leuko- und Thrombozytopenie sollte geachtet werden.

#### **7.14. Tigecyclin**

Tigecyclin ist ein Glycylcyclin mit erhöhter Stabilität gegenüber Mechanismen der Tetrazyklinresistenz. Die Substanz war gegenüber Imipenem in einer randomisierten Studie bei Patienten mit VAP mit einer geringeren Heilungsrate sowie erhöhten Letalität assoziiert [108]. Zudem ergab eine gepoolte Analyse von 13 Therapiestudien zu Tigecyclin im Auftrag der FDA für Patienten mit VAP eine Exzessletalität gegenüber den Komparatoren. Die Substanz wurde daher weder in den USA noch in Europa zur Therapie der HAP zugelassen und wird in dieser Leitlinie nicht empfohlen. Die einzige, in Deutschland sehr seltene Ausnahme hiervon stellt die gezielte *Salvage*-Therapie von Infektionen mit MRE wie Carbapenemasebildenden Enterobakterien oder *A. baumannii* dar, wenn keine besser getesteten Alternativen zur Verfügung stehen. Tigecyclin sollte in diesem Fall als Kombinationspartner einer weiteren *in vitro* aktiven Substanz eingesetzt werden.

**Zur Applikation von Antiinfektiva unter Berücksichtigung von pharmakokinetisch/pharmakodynamischen (PK/PD) Prinzipien s. Empfehlung E24.**

**In der Leitliniengruppe besteht Konsens darüber, dass sich die Therapie mit Antiinfektiva an den in der nationalen S3 Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ [109] aufgeführten, evidenzbasierten Prinzipien [110] orientieren sollte. Konkret sollten für die kalkulierte Therapie klinikinterne Leitlinien anhand aktueller Resistenzstatistiken erstellt und geschult werden, eine kalkuliert begonnene Therapie sollte leitliniengerecht deeskaliert bzw. bei Erreichen der Stabilitätskriterien ggf. auf orale Therapie umgestellt werden. Die empfohlene Therapiedauer sollte eingehalten werden. Auf eine dem Schweregrad der Erkrankung, den Organfunktionen und dem Gewicht des Patienten angepasste Dosierung der Antiinfektiva sollte geachtet werden. Die Umsetzung dieser Strategien sollte durch Anwendung von Qualitätsindikatoren regelmäßig überprüft werden.**

## **8. Diagnostik**

**E1: 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/ $\mu$ l, Fieber > 38.3°C, purulentes Sekret. Differenzialdiagnostisch 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**

Die klinische Diagnose einer HAP ist schwierig. Es gibt keine universell akzeptierten Kriterien auf der Basis randomisierter Studien, sondern lediglich prospektive Kohortenanalysen. Die Inzidenz der VAP variiert stark in Abhängigkeit von den eingesetzten Diagnosekriterien [111]. Therapierelevant ist die klinisch zu stellende Verdachtsdiagnose einer HAP.

In den meisten Leitlinien werden die von Johanson formulierten Kriterien empfohlen: Neues oder progredientes Infiltrat in der Thoraxröntgenuntersuchung in Kombination mit zwei der drei folgenden Kriterien: Leukozyten > 10.000/nl bzw. < 4000/nl, Fieber  $\geq$  38.3°C, purulentes Sekret [2,112]. Diese Kriterien sind in einer prospektiven Kohortenanalyse an 25 verstorbenen beatmeten Patienten validiert worden. In dieser lag die histologisch überprüfte Sensitivität bei 69% und die Spezifität bei 75% [113]. Fagon et al. (1993) [114] konnte in einer Studie an 84 beatmeten Patienten zeigen, dass die klinische Diagnose in 62% eine VAP korrekt vorhersagt, und bei 84% korrekt keine VAP diagnostiziert. In allen Studien liegen Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien bei ca. 70%, so dass etwa 30% der HAP-Patienten nicht erkannt werden und bei ca. 30% eine andere Diagnose als eine HAP vorliegt. Kritisch zu bedenken ist zudem, dass die Beurteilung des Röntgenbildes einer Interobservervariabilität unterliegt [115] und im klinischen Alltag etwa 1/3 der Patienten, die als V.a. HAP diagnostiziert werden, die oben beschriebenen Röntgenkriterien objektiv nicht erfüllen [116,117]. Der Einsatz mikrobiologischer Kriterien zur Diagnose einer HAP verbessert die Sensitivität und Spezifität nicht [113].

Andere Autoren konnten zeigen, dass postoperative Patienten mit der klinischen Diagnose HAP (beruhend auf diesen Kriterien) eine höhere Letalität hatten als Patienten ohne Verdacht auf HAP (8 von 46, 17% vs 16 von 306, 5%,  $p=0.046$ ) [118]. Wichtig ist, dass die schwere HAP mit einer Sepsis assoziiert sein kann. Insbesondere bei schwerer HAP sollten daher die klinischen Kriterien der Sepsis beachtet werden [6]. Zeichen der Sepsis oder des septischen Schocks sind jedoch nicht spezifisch für eine HAP. Insgesamt ist die klinische Diagnose der HAP eine Arbeitsdiagnose, die für die zeitnahe Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie relevant ist und der regelmäßigen Überprüfung bedarf. In diesem Zusammenhang sind die aufgeführten Differenzialdiagnosen zu bedenken.

## **E2: 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**

Im Gegensatz zur ambulant erworbenen Pneumonie gibt es zur Bildgebung der HAP nur wenige Daten. Bei Immunkompetenz ist die Sensitivität der Thorax-Übersichtsaufnahme im Stehen ausreichend, um eine Pneumonie nicht nur festzustellen, sondern auch mit ausreichender Sicherheit auszuschließen (negativer Vorhersagewert). Bei bettlägerigen oder beatmeten Patienten ist die Sensitivität und Spezifität des konventionellen Röntgen-Thorax u. a. wegen der Notwendigkeit der Aufnahmetechnik im Liegen deutlich eingeschränkt [119]. Die diagnostische Wertigkeit der Röntgenaufnahme des Thorax wird dabei zumeist gegen die Computertomographie verglichen und die publizierten Ergebnisse zeigen eine große Spannweite. Die Sensitivität der Thorax-Röntgenuntersuchung liegt demnach in prä- und postmortalen Studien zwischen 25–70%, die Spezifität bei 30–93%.

Die akkurate Diagnose einer VAP mittels Röntgenuntersuchung im Liegen ist somit nur sehr eingeschränkt möglich [115,120-123]. Den höchsten Stellenwert für die Diagnose einer Pneumonie im Röntgenbild haben multiple Pneumobronchogramme mit einer Prädiktionsrate von ca. 64% [115]. Röntgenuntersuchungen bei postoperativen Patienten mittels Aufnahmetechnik im Liegen zeigen eine Sensitivität von 50–70% und Spezifität von 80–100% für die Detektion von Konsolidierungen (Infiltrate und Atelektasen), bezogen auf die CT als Referenzstandard. In den Unterfeldern, insbesondere retrokardial, werden am häufigsten Konsolidierungen übersehen [124]. Gerade bei der Röntgenaufnahme der Lunge im Liegen („Bettaufnahme“) sollte auf die Einhaltung der technischen Standards geachtet werden [125]. Regelmäßige, routinemäßige Verlaufskontrollen des Röntgenbefundes sind auch auf Intensivstationen nicht indiziert [119]. Verlaufsaufnahmen innerhalb von 48–72 h sollten zur Beurteilung des Therapieerfolgs bzw. Erkennen von Therapieversagen sowie bei neuen klinischen Ereignissen durchgeführt werden [126]. Die Verwendung digitaler Röntgentechnik und deren digitale Befundung ist heutzutage Standard (Vorteile bei Speicherung, Verfügbarkeit, Strahlenbelastung).

Zum schnellen und sicheren Nachweis von Pleuraergüssen und größeren Konsolidierungen bis in die Peripherie ist die Thoraxsonographie die Methode der Wahl. Aufgrund der guten Verfügbarkeit in der Intensivmedizin sollte der Ultraschall zur Detektion von Beatmungspneumonien verwendet werden [127]. Der Nachweis von 2 Pneumobronchogrammen hatte in einer aktuellen Studie an 99 Patienten einen positiv prädiktiven Wert für VAP von 94%, in Kombination mit einer Gramfärbung aus Aspirat lag die Sensitivität bei 77% mit einer Spezifität von 78% [128]. Bezogen auf die CT als Referenzstandard konnten Bourcier et al. in ihrer Studie an 144 Patienten erstmals eine Überlegenheit des Lungen-Ultraschalls gegenüber dem Thorax-Röntgen für die Diagnose einer Pneumonie zeigen. Eine Limitation besteht allerdings in der fehlenden sicheren Detektion von tiefen (d. h. zentral in der Lunge gelegenen) alveolären Infiltraten [129].

Bei allen Daten zur Bildgebung muss jedoch (ebenso wie bei denen zur Bedeutung der quantitativen Kulturen) immer beachtet werden, dass es keine eindeutige Referenz für das Vorliegen einer Pneumonie unter Beatmung gibt, demnach alle Zahlen auf unsicheren Referenzen beruhen. Die Thoraxsonographie kann neben der Diagnosesicherung der Pneumonie auch zur Differenzierung von Atelektase, Erguss, peripherer Raumforderung und Lungenembolie hilfreich sein. Nachteilig sind der relevante Aufwand, Begrenzung auf den Subpleuralraum, die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und insbesondere die ausgeprägte Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers [130].

Valide Daten zum Einsatz der Computertomographie für die Diagnose einer HAP liegen nicht vor. Eine CT-Untersuchung des Thorax ist insbesondere bei therapierefraktären Infiltraten aus differenzialdiagnostischen Erwägungen zu begründen. Bei V.a. Lungenarterienembolie sollte eine Angio-CT-Technik mit intravenösem Kontrastmittel genutzt werden. Zudem kann das CT sicherer und schneller Komplikationen wie eine nekrotisierende bzw. abszedierende Pneumonie diagnostizieren. In einer Studie zur ambulant erworbenen Pneumonie führte der Einsatz des CT verglichen mit dem Röntgen-Thorax zu einer Identifikation von nativradiologisch nicht erkannten pneumonischen Infiltraten bei 33% und zum Ausschluss einer Pneumonie bei 30% der Patienten [131].

Mit der i.v.-kontrastverstärkten CT ist auch die Differenzierung von organisiertem Infiltrat und Atelektase möglich [125]. Die Bildgebung kann eine mikrobiologische Analyse keinesfalls ersetzen, betroffene Regionen können aber identifiziert und dann zur Erregergewinnung gezielt angegangen werden.

### **E3: 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 Intensivstationen sollen Sepsis-Scores wie der SOFA-Score zur Risikoprädiktion angewandt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B**

Kohortenuntersuchungen haben gezeigt, dass der „Clinical Pulmonary Infection Score“ (CPIS) bei Verdacht auf HAP nicht besser als klinische Kriterien (Leukozytose, Fieber und purulentes Sekret) abschneidet [113,132,133]. Bei Patienten, die bereits Antibiotika erhalten haben, sind die Sensitivität und Spezifität noch schlechter. In einer aktuellen Metaanalyse wurde für den CPIS zur Diagnose einer VAP (gepoolte Prävalenz 48%) eine gepoolte Sensitivität von 65% bei einer Spezifität von 64% beschrieben [134]. Der CPIS kann daher die klinische Diagnose einer HAP nicht relevant verbessern.

Die Sterblichkeit von Patienten mit HAP ist abhängig von verschiedenen Faktoren (siehe auch Kapitel Epidemiologie). Prognostisch negative Einzelfaktoren sind eine initiale Bakteriämie und die Schwere der akuten Lungenschädigung. Alle Patienten sollen zudem auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden [135]. Als Screeningscore außerhalb der Intensivstation wurde dafür der qSOFA-Score evaluiert (systolischer Blutdruck  $\leq$  100 mmHg, Atemfrequenz  $\geq$  22/min, Bewusstseinsstörung;  $\geq$  2 Kriterien sprechen für das Vorliegen einer Sepsis)[135,136]. Bei Patienten mit manifester Sepsis korreliert die Sterblichkeit mit den Organdysfunktionen. Bei diesen Patienten sollen Scores angewandt werden, welche den Schweregrad der Sepsis und die Organdysfunktion messen wie MODS, SAPS, SOFA, APACHE-II)[6,136-139]. Der SOFA-Score wird von der aktuellen Konsensusdefinition der Sepsis (Sepsis-3) als prognostischer Marker und zur Definition der Sepsis auf der Intensivstation (bei Anstieg um  $\geq$  2 Punkte) empfohlen [135].

Als Score zur Risikoeinschätzung bei VAP wurde der VAP-PIRO Score evaluiert [140]. Dieser Score vergibt je einen Punkt für definierte Komorbiditäten, Bakteriämie, systolische Hypotonie und ARDS. Die Datenlage ist begrenzt, in einer Studie war der Score etablierten Intensivscores (APACHE II) überlegen [140], in einer anderen Studie war er nicht hilfreich [141]. In einer aktuellen Metaanalyse verschiedener Scores zur Letalitätsprädiktion bei VAP zeigte sich kein Vorteil VAP-spezifischer Scores, die beste Datenlage existiert zu den etablierten ITS-Scores APACHE-II, SAPS und SOFA [139].

#### **E4: 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**

Eine Reihe von Biomarkern sind in der Diagnostik der VAP evaluiert worden, darunter Procalcitonin (PCT) [142-146], soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1)[147-152], Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), G-CSF and Macrophage inflammatory protein-1 alpha [153]. Keiner dieser Biomarker hat bisher eine gegenüber der konventionell mikrobiologischen Diagnostik eigenständige und überlegene Bedeutung erlangen können. Alle Biomarker unterliegen denselben Schwierigkeiten der Evaluation wie konventionelle Methoden (fehlender Goldstandard!). Die bisherigen Studien haben daher meist die zweifelhafte Referenz der quantitativen Kultur herangezogen mit der Folge, dass Fehler potenziert werden können. Darüber hinaus sind die Messmethoden für Biomarker zum Teil noch nicht standardisiert. Aus diesen Gründen ist kurzfristig nicht zu erwarten, dass Biomarker einen Einsatz in der Diagnostik der HAP erreichen werden. PCT hat sich dagegen für die Diagnose der Sepsis als sensitiver und frühzeitiger Marker etabliert und wurde in Studien evaluiert, in denen eine pneumogene Sepsis einen erheblichen Teil des Kollektivs stellte [154,155]. Es sollte daher zur Etablierung der Diagnose HAP mit Sepsis oder septischem Schock in der initialen Diagnostik eingesetzt werden.

Bei Patienten mit akuter Organdysfunktion und Schock im Rahmen einer Sepsis ist der initiale Laktatwert mit der Prognose assoziiert [156,157]. Eine Laktatbestimmung wird von der aktuellen Konsensusdefinition der Sepsis (Sepsis-3) als prognostischer Marker und zur Definition des septischen Schocks auf der Intensivstation empfohlen [135]. Eine aktuelle Metaanalyse randomisierter Studien zeigte darüber hinaus eine Prognoseverbesserung bei Steuerung der initialen Volumengabe mittels serieller Laktatbestimmung bei Patienten mit Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion [158]. Eine Laktatmessung wird daher bei allen Patienten mit akuter Organdysfunktion im Rahmen der HAP aus prognostischen Gründen und zur Steuerung des Volumenmanagements empfohlen.

#### **E5: Wann ist die Entnahme von Blutkulturen sinnvoll?**

**Blutkulturen sollen bei HAP zur Diagnose der bakteriämischen Pneumonie entnommen werden. Sie tragen darüber hinaus zur Therapiesteuerung und zur Aufdeckung extrapulmonaler Infektionsquellen bei. Starke Empfehlung, Evidenz C**

Bei HAP nichtbeatmeter Patienten werden insgesamt in 9,3%, bei *S. pneumoniae*-Infektionen in 11,4% positive Blutkulturen gefunden [66]. Bei VAP liegt eine Studie bei 162 Patienten vor [159]. Blutkulturen waren in insgesamt 27 Fällen (16%) positiv, wobei dies deutlich häufiger der Fall war, wenn die BAL ebenfalls positiv war (22/90 gegen 5/72 Fällen). Allerdings waren Bakterien in der Blutkultur in 6/22 Fällen auf eine extrapulmonale Quelle zurückzuführen. Insgesamt hatte eine positive Blutkultur damit einen prädiktiven Wert von 73% für den Nachweis eines Pneumonieerregers; eine Assoziation mit der Schwere der Erkrankung konnte nicht verifiziert werden. Die Blutkultur bleibt damit der Goldstandard für die Diagnose der bakteriämischen Pneumonie. Darüber hinaus ist sie wertvoll für

die Therapiesteuerung und die Diagnose extrapulmonaler Infektionsquellen. Zur Technik der Blutkulturabnahme wird auf die nationale Sepsisleitlinie verwiesen [6].

#### **E6: Wann ist die Entnahme von Urin zum Antigennachweis sinnvoll?**

**Die Diagnostik auf Legionellen soll bei Patienten mit HAP insbesondere dann erfolgen, wenn epidemiologische Hinweise auf nosokomiale Akquisition bestehen. Der Urin-Antigentest stellt in dieser Situation das Verfahren der Wahl dar. Der Antigentest auf Pneumokokken wird wegen fehlender differenzialtherapeutischer Relevanz nicht empfohlen. Starke Empfehlung, Evidenz C**

Die Detektion einer Pneumonie mit *Legionella* spp. ist bei Verwendung kultureller Techniken außerordentlich schwierig. Bei HAP nicht-beatmeter Patienten gehörte *L. pneumophila* in einer Studie nach *S. pneumoniae* zu den häufiger nachgewiesenen Erregern [66]. Demgegenüber spielt dieser Erreger bei Patienten, die bereits invasiv beatmet sind, eine untergeordnete Rolle [160]. Der Urin-Antigentest selbst hat eine sehr hohe Spezifität von > 99%, jedoch eine vergleichsweise niedrige Sensitivität (74%)[161]. Dabei bestehen zwischen den kommerziell verfügbaren Tests deutliche Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität insbesondere bei Isolaten, die nicht zur Serogruppe 1 der Spezies *L. pneumophila* gehören [162]. Ein negativer Legionellen-Antigentest schließt eine Legionellen-Infektion daher nicht aus. Bei fortbestehendem Verdacht sollte eine weiterführende Diagnostik mittels Kultur oder PCR aus bronchoalveolärer Lavage durchgeführt werden.

Der Urinantigentest auf *S. pneumoniae* hat bei HAP keine differenzialtherapeutische Relevanz; somit kann auf ihn verzichtet werden.

#### **E7: 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**

Zur Diagnostik der HAP liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Diese können nach folgenden Kriterien unterschieden werden:

- 1) Vergleich quantitativer/semiquantitativer versus qualitativer Kulturen respiratorischer Sekrete

- 2) Vergleich diagnostischer Indizes invasiv (BAL bzw. *protected specimen brush* [PSB]) und nichtinvasiv (TBAS) gewonnener Sekrete, jeweils unter Verwendung quantitativer oder qualitativer Kulturen
- 3) Evaluation nichtkultureller diagnostischer Methoden (Gramfärbung; Giemsa-Färbung auf intrazelluläre Erreger; Elastinfärbung)
- 4) Validierung über Referenz aus klinischen Kriterien oder *post mortem*-Gewebehomogenaten bzw. Histologien
- 5) Vergleich des klinischen Therapieerfolgs bei Patienten, die invasiv (PSB und BAL) *versus* nichtinvasiv (TBAS) untersucht worden sind

Viele dieser Studien sind unter hohem Aufwand und methodisch hochwertig durchgeführt worden. Die Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

- 1) Nur quantitative (oder semiquantitative) Kulturen erlauben eine Aussage zum Vorliegen einer Pneumonie; zum Nachweis des Erregers sind quantitative und qualitative Kulturen gleichwertig
- 2) Nichtkulturelle diagnostische Methoden haben einen sehr begrenzten diagnostischen Wert
- 3) Es gibt keinen robusten „Goldstandard“ bei der Evaluation diagnostischer Techniken, auch nicht *post mortem* gewonnene Gewebshomogenate oder Histologien; dennoch sind letztere aktuell die bestmöglichen „Goldstandards“. Aus klinischen Kriterien gewonnene Referenzen müssen sehr kritisch betrachtet werden. Eine Überlegenheit einer invasiven Diagnostik unter Zugrundelegung quantitativer Kulturen hinsichtlich des klinischen Therapieerfolgs hat sich nicht belegen lassen (siehe Empfehlung E8).

Die Untersuchungen bei Verdacht auf HAP werden daher wie folgt bewertet:

### **Färbungen.**

Es sollte die Qualität des TBAS bzw. der BAL validiert werden. Mehr als 25 polymorphkernige Granulozyten sowie weniger als 10 Plattenepithelien/Blickfeld sprechen für ein Material, das repräsentativ für die tiefen Atemwege ist. Aus differenzialdiagnostischen Erwägungen kann ein Zytozentrifugenpräparat der BALF nach Giemsa gefärbt werden, um eine Differenzialzytologie auf der Basis von 300 ausgezählten Zellen zu erhalten.

Darüber hinaus sollte eine Gram-Färbung angefertigt werden, um ggf. eine vorherrschende Bakterienart zu identifizieren. Der prädiktive Wert hinsichtlich der später isolierten Spezies ist allerdings gering. Ein negatives Grampräparat aus TBAS oder BALF spricht bei nicht antibiotisch vorbehandelten Patienten gegen eine bakterielle VAP insbesondere bei Staphylokokken [163,164].

Schließlich kann bei Verdacht auf VAP eine Untersuchung auf intrazelluläre Erreger in phagozytierenden Zellen („*intracellular organisms*“, ICO) erfolgen. Es wurden Grenzwerte von 2–15% positiver Zellen mit unterschiedlichen Resultaten untersucht. Ein Anteil von > 5% ICO spricht bei nicht antibiotisch vorbehandelten Patienten für das Vorliegen einer VAP. Zur Diagnose der Erstepisode einer VAP zeigte der Grenzwert von 1.5% ICO in einer chinesischen Studie eine gute Testcharakteristik (Fläche unter der ROC 0.956 [165]. Die Sensitivität dieser Untersuchung unter antimikrobieller Vorbehandlung ist jedoch deutlich reduziert (< 50%).

## **Kultur**

- Die kulturelle Aufarbeitung sollte nach den Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (MiQ) mittels serieller Verdünnungstechnik quantitativ erfolgen. Unter einer quantitativen Kultur versteht man die serielle Auftragung zunehmend verdünnten respiratorischen Sekrets auf Kulturplatten. In der Regel werden drei Verdünnungsstufen angelegt (1:10, 1:1000, 1:10.000). Alternativ kann eine semiquantitative Aufarbeitung mit nur zwei Verdünnungsstufen vorgenommen werden. Die Technik der quantitativen Kultur dient der Erfassung der Erregerlast und (bei Patienten mit Verdacht auf HAP) der Unterscheidung von Kolonisations- und Infektionserregern.
- Es handelt sich dabei um eine Schätzung, die sich an der Erregerlast im Sputum bei Patienten mit Pneumonie orientiert [166]. So finden sich im Sputum etwa  $10^5$  bis  $10^6$  koloniebildende Einheiten (KBE)/ml. Die PSB enthält ca. 0,01–0,001 ml, die BALF 1 ml respiratorisches Sekret. Für die Festlegung der Schwellenwerte, die das Vorliegen einer Pneumonie anzeigen, wird bei der PSB der Verdünnungsfaktor der Trägerlösung (100- bis 1000-fach) eingerechnet. Es wird geschätzt, dass bei der BAL 5- bis 10-mal höhere Keimzahlen gewonnen werden als bei der PSB. Als Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion ergeben sich somit:
  - $10^5$  KBE/ml für das TBAS (identisch zum Sputum)
  - $10^4$  KBE/ml für die BALF
  - $10^3$  KBE/ml für die PSB (entsprechend  $10^5$  bis  $10^6$  KBE/ml Sputum)
- Die Erregerzahlen beziehen sich in den meisten Arbeiten auf unterscheidbare bakterielle Spezies. Bei Mischinfektionen wurden auch Gesamtkeimzahlen über die Berechnung eines bakteriellen Index (logarithmische Umwandlung und Summation der einzelnen Keimzahlen; dies ergibt einen „log BI“) herangezogen.
- Die geschilderten Berechnungen zur Schwellenwertbestimmung von Keimzahlen stellen also Schätzungen dar und ergeben keine exakten Messgrößen. Grundsätzlich führt eine Senkung des Schwellenwertes zu einer höheren Sensitivität auf Kosten der Spezifität und umgekehrt. Störgrößen, die die Keimzahl beeinflussen können, sind mannigfaltig und umfassen die Erregerart, die Transportdauer, die Technik der Materialgewinnung, die antibiotische Vorbehandlung, das Stadium der Infektion und die Wirtsimmunität. Zusätzlich stellen bei der BALF die Menge der instillierten Flüssigkeit sowie die Rückgewinnung Variablen dar, die das Ergebnis beeinflussen können.
- Allein aufgrund dieser Tatsache können Keimzahlen nur orientierenden Wert haben und keine unabhängige Prädiktion des Vorliegens einer Pneumonie darstellen.
- Schließlich ist zu berücksichtigen, dass im Falle einer vorbestehenden Antibiotika-Therapie die Schwellenwerte niedriger angesetzt werden müssen [167].
- Auch wenn eine Überlegenheit einer quantitativen gegenüber der qualitativen Aufarbeitung nicht gezeigt werden konnte [168-170], ist die quantitative Kultur grundsätzlich vorzuziehen, da sie im Einzelfall eine bessere Abschätzung der Relevanz bakterieller Isolate erlaubt.
- Über die routinemäßige bakteriologische Aufarbeitung hinaus sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht eine gezielte Untersuchung auf weitere Erreger wie Mykobakterien, Pilze (siehe Empfehlung E10) und Viren (siehe Empfehlung E11) erfolgen.

Inwieweit neue, molekulare Techniken, die einen gleichzeitigen Erregernachweis und die Detektion einiger Resistenzgene erlauben, die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen können, bleibt abzuwarten [171-173]. Derzeit sind diese Verfahren ohne qualifizierte Interpretation nicht anzuraten. Gleiches gilt für die automatisierte Mikroskopie [174].

#### **E8: 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**

Eine Überlegenheit der invasiven Diagnostik (Bronchoskopie mit BAL und/oder PSB) über die nichtinvasive Diagnostik (TBAS) konnte nicht konsistent gezeigt werden. Drei monozentrische spanische [175-177] und zwei französische Arbeiten [178,179] fanden unter Zugrundelegung von *post mortem* Gewebskulturen und/oder Histologien vergleichbare operative Indizes (Sensitivität und Spezifität) von invasiver und nichtinvasiver Diagnostik, lediglich eine französische Arbeit [180] fand die invasive Diagnostik überlegen. Methodisch weisen diese Arbeiten eine Reihe von zum Teil unaufhebbaren Schwächen auf. Hierzu gehört das Fehlen eines eindeutigen Standards. Auch die *post mortem* Histologie kann diesen Anspruch nicht erheben [181-183]. Darüber hinaus ist die quantitative Kultur respiratorischer Sekrete zur Keimlastbestimmung keine exakte Methode [166,184].

Die Änderung der Perspektive des Vergleichs beider diagnostischen Techniken weg von operativen Indizes hin zu klinischen Endpunkten (Antibiotikaklage, Letalität) erbrachte in einer monozentrischen spanischen [175] und einer französischen Studie [180] zwei entgegengesetzte Ergebnisse. Eine große kanadische multizentrische Studie fand keinen Unterschied hinsichtlich des klinischen Therapieerfolgs zwischen quantitativer BAL und nichtinvasivem, qualitativem TBAS unter Standardisierung der initialen kalkulierten antibiotischen Therapie [168], wobei allerdings die genaue Aufarbeitung und Befundübermittlung des TBAS nicht beschrieben wurde. Außerdem wurden Infektionen mit MRSA und *P. aeruginosa* ausgeschlossen, die Ergebnisse sind deshalb nur eingeschränkt übertragbar. Dennoch muss mit dieser Studie die Hypothese einer Überlegenheit der invasiven Diagnostik als unbelegt gelten. Weitere Untersuchungen gleicher Qualität, die diese Ergebnisse in Frage stellen könnten, sind bis auf weiteres nicht zu erwarten.

Somit ist das nichtinvasiv gewonnene und meist problemlos verfügbare TBAS in der Regel ein hinreichendes Material für die mikrobiologische Erregerdiagnostik.

*Differenzialindikationen für eine invasive Diagnostik können darstellen:*

1. Verdacht auf mit der Infektion assoziierte Atelektasen, bronchiale Blutungen oder Raumforderungen, die endoskopisch identifiziert und ggf. bereits therapiert werden können.
2. Die Visualisierung distaler purulenter Sekretionen sowie die Persistenz distaler Sekretionen während der Expiration sind als unabhängige Prädiktoren für eine Pneumonie beschrieben worden [185].
3. Unzureichende Ausbeute bei der Gewinnung von TBAS
4. Therapieversagen (siehe Empfehlung E20)

*Folgende Kontraindikationen gegen eine invasive Diagnostik sind zu beachten:*

1. Spontan atmende Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz sollten möglichst nicht einer invasiven Untersuchung unterzogen werden.
2. Eine relative Kontraindikation gegen eine BAL besteht bei abszedierenden Pneumonien wegen der Gefahr der Keimverschleppung während der Untersuchung. Eine Indikation kann dennoch aus differenzialdiagnostischen Erwägungen bestehen.
3. Bei beatmeten Patienten besteht eine relative Kontraindikation gegen eine BAL in der schweren respiratorischen Insuffizienz ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100$ ). So konnte gezeigt werden, dass eine BAL unabhängig vom Lavagevolumen zu einer Reduktion der Oxygenierung auch über 24 Stunden hinaus führt, insbesondere dann, wenn tatsächlich eine Pneumonie vorliegt [186].

Kontraindikationen gegen bronchoskopisch gewonnenes Bronchialsekret sowie gegen die Durchführung einer PSB bestehen bei beatmeten Patienten nicht.

### **E9: 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**

Die hier aufgeführten Empfehlungen sind den Ergebnissen einer Konsensuskonferenz entnommen, bei der die Erfahrungen internationaler Experten zusammengetragen wurden, die an der Entwicklung der BAL-Diagnostik bei VAP maßgeblich beteiligt waren [166]. Für die meisten dargestellten Maßnahmen liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor.

**Timing der Untersuchung:** Die Probengewinnung sollte grundsätzlich vor Einleitung einer kalkulierten antibiotischen Therapie erfolgen. Auch eine bronchoskopische Untersuchung sollte zum Zeitpunkt des Verdachts auf eine HAP/VAP oder eines Therapieversagens möglichst umgehend erfolgen. Für eine diagnostische Maßnahme darf die Einleitung der Therapie insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten nicht länger als eine Stunde verschoben werden [187]. Unabhängig vom gewählten Verfahren sollten bei der Materialentnahme Hinweise zur Vermeidung von Kontaminationen beachtet werden (Tabelle 9).

**Vorbestehende Antibiotikatherapie:** Falls eine Umstellung der Antibiotika-Therapie geplant ist, sollte die bronchoskopische Diagnostik vor Gabe neuer Antibiotika erfolgen [167]. Ein Vorteil eines sogenannten „diagnostischen Fensters“ mit Antibiotikapause ist nicht nachgewiesen. Die Diagnostik sollte daher umgehend erfolgen und die neue kalkulierte Therapie sollte danach ohne Verzögerungen begonnen werden.

**Techniken der Materialgewinnung:** Bei der nichtinvasiven Gewinnung von tracheobronchialen Aspirat (TBAS) müssen bei der Abnahme sterile Katheter und dicht schließende Auffanggefäße verwendet und eine Kontamination mit Material aus dem Oropharynx muss so weit wie möglich vermieden werden. Die bronchoskopische Erregerdiagnostik umfasst heute in der Regel eine bronchoalveoläre Lavage (BAL). Der *protected specimen brush* (PSB) ist wenig verbreitet, kostenintensiv und im Prinzip entbehrlich.

### **Probenmenge**

Laut MiQ sollen bei Sputum, Bronchialsekret und TBAS mehr als 1 ml eingesandt werden, bei Mini-BAL 10-20 ml, bei BAL 30-100 ml. Die Probenmenge ist für die Durchführung mikrobiologischer Analysen i.A. nicht kritisch, die Probe sollte allerdings repräsentativ gewonnen sein.

**Bronchoalveoläre Lavage (BAL):** Nach Erreichen der Wedge-Position im Segmentostium werden z. B. 6x20 ml körperwarme NaCl instilliert und sofort reaspiert. Bei einer Rückgewinnung von 40-50 ml sollte die Lavage beendet werden. Im Falle einer schlechten Rückgewinnung können weitere 40 ml appliziert werden. Die erste rückgewonnene Portion aus der BAL wird verworfen. Die übrigen Portionen werden gepoolt und ggf. aliquotiert.

Probe	Voraussetzungen
Tracheobronchialaspirat	Absaugung des Sekrets aus dem Tubus Tiefes Einführen eines frischen Katheters mit angeschlossenen Auffanggefäß, dann erst Absaugung aktivieren Keine vorherige Instillation von Kochsalz
Bronchoskopie	Gute Sedierung Keine Anwendung von Lokalanästhetika Keine Aspiration über den Arbeitskanal des Bronchoskops vor Gewinnung der respiratorischen Sekrete

Tab. 9 Methodische Voraussetzungen zur Gewinnung qualitativ hochwertiger diagnostischer Proben aus dem unteren Respirationstrakt.

**Mini-Bronchoalveoläre Lavage (Mini-BAL):** Eine Minilavage kann unter Verwendung diverser Katheter wie dem Ballard Katheter [188,189] auch nichtbronchoskopisch durchgeführt werden. In diesem Fall werden Lavagevolumina von ca. 30-100 ml gewählt. Die diagnostischen Ergebnisse sind der BAL gleichwertig [188], ein Vorteil dieses Verfahrens ist jedoch weder für den Patienten noch ökonomisch (Verbrauchsmaterial) zu erkennen. Daneben wird auch die bronchoskopische Materialentnahme nach Instillation von geringeren Lavagevolumina von 20-40 ml als Mini-BAL bezeichnet. Dieses Vorgehen kann als Alternative bei Kontraindikationen gegen die Standard-BAL empfohlen werden, die Modalitäten der Materialentnahme sind allerdings deutlich schlechter untersucht.

**Verarbeitung nichtinvasiv und invasiv gewonnener Proben:** Die Probenverarbeitung sollte innerhalb von spätestens vier Stunden nach Entnahme erfolgen. Lässt sich ein längerer Zeitraum bis zur Verarbeitung nicht vermeiden, muss das Material gekühlt (4-8°C) gelagert und transportiert werden. Unter diesen Bedingungen verschlechtert sich insgesamt die Aussagekraft der Untersuchungen auch bei 24-stündiger Lagerung nicht wesentlich [190-192]. Andernfalls drohen empfindliche Erreger abzusterben (z. B. Pneumokokken, *H. influenzae*) und es besteht die Gefahr der Überwucherung durch schnell wachsende Mikroorganismen, die durch ihre Vermehrung eine falsch hohe Keimzahl einer nicht am Geschehen beteiligten Spezies vortäuschen können.

## **E10: 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**

*Candida* spp. werden bei beatmeten Patienten mit Antibiotika-Vorbehandlungen sehr häufig aus tiefen Atemwegsmaterialien isoliert, ohne dass eine invasive, therapiebedürftige Infektion vorliegt (siehe Kapitel Erregerspektrum). In einer prospektiven Autopsiestudie an 232 Patienten, die auf der Intensivstation an einer Pneumonie verstorben waren, wurde kein einziger Fall einer Candidapneumonie identifiziert, obwohl zuvor bei 77 der verstorbenen Patienten *Candida* spp. aus tracheobronchialen Sekreten isoliert worden waren [36]. Eine kalkulierte antimykotische Therapie ist für Patienten mit VAP und Nachweis von *Candida* spp. aus dem Trachealsekret nicht gerechtfertigt.

Die sichere Diagnose invasiver pulmonaler Aspergillosen beruht auf dem histopathologischen Nachweis von Pilzhyphen im Lungengewebe und dem kulturellen Nachweis der Pilze aus transbronchialen Biopsien oder reseziertem Lungengewebe. Zusammen mit hinweisenden Befunden in der CT des Thorax wie Hohlraumbildungen bzw. nodulären Infiltraten mit umgebendem *Halo* kann auch die Aspergilluskultur und/oder der Galaktomannan-Antigentest aus einer gezielt entnommenen BAL zu einer wahrscheinlichen Diagnose führen.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten auf der Intensivstation mit unterschiedlichen Grunderkrankungen war die diagnostische Genauigkeit des Nachweises von Galaktomannan-Antigen aus der BAL dem Nachweis aus dem Serum deutlich überlegen, der überwiegend bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien positiv evaluiert ist [193]. Für den Galaktomannantest sind allerdings falsch-positive Ergebnisse bei zum Zeitpunkt der Probenentnahme bestehender Antibiotikatherapie, insb esondere mit Piperacillin/Tazobactam, beschrieben [194]. Weitere Publikationen legen nahe, dass das Problem auch andere Betalaktam-Antibiotika wie z. B. Amoxicillin/Clavulansäure [195] betreffen kann und bei der Verwendung enteraler Ernährungslösungen auftreten kann [196]. Die Galaktomannanbestimmung sollte daher vor der Gabe von Betalaktamantibiotika durchgeführt werden.

Für die Applikation von Antibiotika und die Probennahme sind unterschiedliche Zugänge notwendig. Falsch-positive Galaktomannantests wurden auch in Glukonat-haltigen kristalloiden Lösungen gefunden, die für die BAL genutzt wurden [197]. Der Galaktomannantest ist dem Beta-D-Glucan-Antigentest aus dem Blut überlegen [198], der für eine Spezies-spezifische Diagnose einer Pilzpneumonie ungeeignet ist. Erreger-spezifische Antikörper (Präzipitine), die in 90% der chronischen pulmonalen Aspergillosen im Blut nachweisbar sind [199], sind für die Diagnose akuter Aspergillosen nicht validiert. PCR-basiertes Aspergillus DNA-Screening im Blut wurde bei Hochrisikopatienten mit

hämatologischen Neoplasien zur frühzeitigen Diagnose einer invasiven Aspergillose in Kombination mit dem Nachweis von Galaktomannan im Serum erfolgreich eingesetzt [200, 201]. Hierzu liegen keine Daten bei immunkompetenten Patienten mit nosokomialer Pneumonie vor.

#### **E 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**

Virale Erreger sind eine relevante, aber wahrscheinlich unterschätzte Ursache der HAP [10,202]. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte, dass eine virologische Diagnostik bei Patienten mit HAP oftmals unterbleibt [203]. Allerdings sind Häufungen oder Ausbrüche nosokomialer Pneumonien mit Adenoviren, HMPV, RS-Viren und insbesondere Influenza-Viren beschrieben [204]. Eine Testung auf Influenzaviren erscheint während der jährlichen Influenza-Saison sowie bei Hinweisen auf nosokomiale Akquisition sinnvoll, da ein Influenzavirus-Nachweis therapeutische und krankenhaushygienische Konsequenzen hat [205-207]. Die Relevanz von Herpesviren wie CMV und HSV bei HAP [85] ist nicht gesichert und letztlich nur durch eine kontrollierte Therapiestudie zu klären.

Die beste Evidenz zur zuverlässigen Diagnostik viraler Atemwegsinfektionen besteht für die Verwendung von molekularen Testverfahren [208]. Geeignete Untersuchungsmaterialien sind u. a. BAL, Trachealsekret, Nasenabstriche und Sputum. Serologische Nachweisverfahren sind zur Akut-Diagnostik nicht geeignet, ebenso wenig Verfahren der Virusanzucht. Antigen-Schnellteste (z. B. immunchromatographische Verfahren) zeigen im Vergleich zu molekularen Verfahren bei Erwachsenen eine teilweise deutlich geringere Sensitivität und Spezifität [209,210]. Neue Multiplex-PCR-Formate erlauben einen gleichzeitigen Nachweis von bis zu 20 viralen und teilweise auch atypischen bakteriellen Erregern und sind in der Sensitivität und Spezifität vergleichbar mit konventionellen Einzel-PCR-Nachweisen [211]. Evidenzbasierte Daten zum Einsatz dieser Multiplex-PCR-Formate zur Diagnostik bei HAP fehlen zurzeit allerdings.

## **9. Antimikrobielle Therapie**

#### **E12: 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**

Eine verzögerte adäquate antimikrobielle Therapie, definiert als Beginn > 24 Stunden nach Entnahme der Blutkulturen, war bei kritisch kranken Patienten mit *P. aeruginosa*-Bakteriämie (davon 77% mit pneumogenem Focus) ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit in einer prospektiven Studie [212]. Diese Assoziation wurde erregerspezifisch in einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie an 2.731 Patienten mit schwerer Sepsis bestätigt [187]: eine Verzögerung der Antibiotikatherapie resultierte in einem Anstieg der Letalität um 7,6% pro Stunde. Die größte Subgruppe (37%) dieser Patienten hatte einen pneumogenen Focus, eine separate Analyse dieser Patienten wurde

allerdings nicht durchgeführt [187]. Die multivariate Analyse von 107 Patienten mit VAP in einer prospektiven Kohortenstudie zeigte ebenfalls eine signifikant erhöhte Letalität (OR 7.7; 95CI 4,5-13;  $p < 0.001$ ) wenn die antibiotische Therapie > 24 Stunden nach Diagnosestellung eingeleitet wurde [213].

**E13: 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**

Die Datenbasis zu Erregerspektrum und Therapie der nosokomialen Pneumonie bei Patienten ohne invasive Beatmung und anderen Risikofaktoren für MRE ist außerordentlich schmal. Die Patientenkollektive sind heterogen und die Erregernachweisrate liegt deutlich niedriger als bei der VAP. Es wurden Piperacillin/Tazobactam, Cephalosporine der Gruppen 3a und 3b, Carbapeneme und Moxifloxacin geprüft, ohne dass eine Überlegenheit einer Substanz hinsichtlich Sterblichkeit oder klinischem Therapieerfolg gefunden wurde. Langjährige klinische Erfahrungen bestehen darüber hinaus mit der Kombination aus Aminopenicillinen und Betalaktamaseinhibitoren.

In zwei Studien wurde mit Erfolg versucht, Patienten nach dem Vorhandensein von Risikofaktoren für Infektionen mit *P. aeruginosa* und anderen Nonfermentern zu stratifizieren [214,215]. Hierbei spielen neben einer Beatmungstherapie strukturelle Lungenerkrankungen, Dauer des Hospitalaufenthalts vor Beginn der Pneumonie (*early onset vs late onset*) und Schweregrad der Pneumonie eine Rolle. In der nach diesen Kriterien durchgeführten Studie von Yakovlev et al war in einem Kollektiv von Patienten ohne erhöhtes Risiko für MRE eine nicht pseudomonaswirksame Therapie der Gabe eines pseudomonaswirksamen Cephalosporins gleichwertig [214].

Bei niedrigem Risiko für MRE (Tabelle 5) erscheint eine Therapie mit begrenztem Wirkspektrum somit möglich und empfehlenswert (Tabelle 10). Bei der Substanzwahl sollten lokales Erregerspektrum und Resistenzdaten berücksichtigt werden. In Analogie zu anderen Infektionen sollte die Gabe von Antibiotika, für die eine Resistenz relevanter Zielkeime von > 20% zu erwarten ist, in der Regel vermieden werden. Weiter sollte berücksichtigt werden, dass die Cephalosporine der Gruppe 3 eine unzureichende Aktivität gegenüber *S. aureus* aufweisen.

**E14: 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 11)

**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**

Die Evidenz für die Auswahl einer Differenzialtherapie Beatmungs-assoziiierter Pneumonien ist mäßig. Piperacillin/Tazobactam, pseudomonaswirksame Cephalosporine, pseudomonaswirksame Carbapeneme und die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Levofloxacin wurden in Mono- bzw. Kombinationstherapie geprüft, ohne dass eine Überlegenheit einer Substanz hinsichtlich der Letalität gefunden wurde. Die meisten Daten wurden im Rahmen von Zulassungsstudien mit dem Ziel der Äquivalenz an begrenzten Kollektiven erhoben. Nur in wenigen Studien waren harte Endpunkte wie Sterblichkeit primärer Endpunkt, meist wurden ein klinisches und/oder bakteriologisches Ansprechen als Endpunkte gewertet. In diesem Zusammenhang ist problematisch, dass nur eine Minderzahl der Studien verblindet war. Mit diesen Einschränkungen ergibt sich, dass ein Vorteil einer Substanz oder eines Regimes hinsichtlich der Sterblichkeit nicht gezeigt werden konnte. Im Hinblick auf Therapieversagen fanden sich in den meisten Studien und in einer Metaanalyse, die über 7.000 Patienten mit HAP einschloss, insgesamt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede [216]. Allerdings schnitt Ceftazidim in mehreren Studien hinsichtlich des klinischen Ansprechens schlechter ab als Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam [216,217]. Die Substanz weist eine unzureichende Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* und Pneumokokken auf (siehe Kapitel Antiinfektiva) und sollte daher nicht in Monotherapie verabreicht werden. Ceftazidim ist darüberhinaus unwirksam gegen ESBL-bildende Enterobakterien. Doripenem zeigte sich hinsichtlich des Therapieansprechens bei VAP gegenüber Imipenem in einer randomisierten Studie mit nicht vergleichbaren Dosierungen und Therapiedauern unterlegen [218]. Wegen Sicherheitsbedenken erfolgte inzwischen die Marktrücknahme. Ceftobiprol und Tigecyclin wurden als Monotherapie gegenüber Ceftazidim/Linezolid bzw. Imipenem geprüft. Beide Substanzen erwiesen sich bei Patienten mit VAP gegenüber den Vergleichstherapien als unterlegen [71,108]. Ceftobiprol erwies sich bei nicht beatmeten Patienten mit HAP gegenüber der Vergleichstherapie als gleichwertig und ist damit in dieser Gruppe eine Option für die kalkulierte Monotherapie unter Einschluss von MRSA im Spektrum [71]). Allerdings lag in dieser Studie nur in 11% der Fälle ein MRSA-Nachweis vor.

Resistenz und Superinfektionen spielen in Abhängigkeit vom Erregerspektrum und der lokalen Resistenzsituation eine unterschiedlich große Rolle, waren jedoch in einigen Studien von Bedeutung für unterschiedliches Ansprechen unter Therapie mit Fluorchinolonen, Carbapenemen und Cephalosporinen [219-221]. Bei Verdacht auf Infektionen mit ESBL-Bildnern sind Carbapeneme Mittel der Wahl. Randomisierte Studien zum Einsatz von Colistin in der kalkulierten Therapie der HAP liegen nicht vor; ein systematischer Review zeigte eine dem Kontrollarm vergleichbare Wirksamkeit in limitierten Patientenkollektiven mit HAP und einem hohen Anteil Gram-negativer MRE [222]. Die Substanz sollte generell für die gezielte Therapie Carbapenem-resistenter MRE reserviert bleiben, um die Selektion Colistin-resistenter Stämme zu vermeiden (siehe Empfehlung E23).

Bei Verdacht auf MRSA-Infektion sollten Vancomycin oder Linezolid als gegenüber MRSA wirksame Substanzen hinzugefügt werden.

Die hier gegebenen Empfehlungen (Tabelle 11) berücksichtigen die aktuellen epidemiologischen und mikrobiologischen Daten in Deutschland (siehe Kapitel Epidemiologie, Erregerspektrum). Für weitere

Informationen zur Indikation einer kalkulierten Kombinationstherapie siehe Empfehlung 15. Darüber hinaus sind das lokale Erregerspektrum und Resistenzprofil für die Substanzauswahl von großer Bedeutung.

**E15: 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 Erfordernis 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**

*Kombinationen zur Verbreiterung des Spektrums gegenüber Gram-negativen MRE.* Studien zum Vergleich einer kalkulierten Monotherapie oder Kombinationstherapie der VAP wurden mehrfach mit unterschiedlichen Substanzen in den Studienarmen (divergente Kombination), seltener mit dem gleichen Betalaktamantibiotikum in beiden Studienarmen und einer zweiten Substanz aus einer anderen Klasse im Kombinationsarm (konvergente Kombination), durchgeführt. Geprüft wurden die Carbapeneme Meropenem und Imipenem jeweils allein oder in Kombination mit Ciprofloxacin bzw. Netilmicin sowie das Cephalosporin Cefepim mit oder ohne Amikacin als Partner. Es fand sich insgesamt kein Unterschied zwischen Mono- und Kombinationstherapie hinsichtlich der Sterblichkeit und generell auch kein Vorteil einer Kombinationstherapie hinsichtlich weiterer klinischer Endpunkte. Auch eine Metaanalyse ergab keine Unterschiede zwischen Mono- und Kombinationstherapie [216]. Bei der Prüfung divergenter Regime fand sich mehrfach eine Unterlegenheit der Kombination aus Ceftazidim und Aminoglykosid gegenüber der Monotherapie mit Meropenem [217,223].

Ceftobiprol war als Monotherapie gegenüber der Kombination von Ceftazidim und Linezolid bei HAP ohne Beatmung gleichwertig, bei VAP dagegen unterlegen [71]. Dieses Studiendesign erlaubt wegen der Nichtvergleichbarkeit der getesteten Betalaktamantibiotika keine Aussage hinsichtlich der Rolle von Mono- und Kombinationstherapie.

Insgesamt stellt bei weniger schwerer Erkrankung ohne sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung eine initiale Monotherapie mit einer pseudomonaswirksamen Substanz in Abhängigkeit von patientenseitigen Faktoren und lokalem Resistenzspektrum eine adäquate Therapieoption dar. Andererseits wurde beim septischen Schock eine deutliche Exzess-Letalität gefunden, wenn eine adäquate Therapie verzögert eingeleitet wurde [187]. Bei lebensbedrohlichen Infektionen ist daher das Risiko einer inadäquaten Initialtherapie zu vermeiden, so dass eine Kombinationstherapie mit erweitertem antipseudomonalen Spektrum empfehlenswert ist. Es besteht dabei das Problem des zunehmenden Selektionsdrucks unter prolongierter breiter Initialtherapie. Ein stringentes Deeskalationskonzept sollte daher Bestandteil jeder Breitspektrumtherapie sein.

Die Toxizität einer Kombinationstherapie von Betalaktamantibiotika mit Aminoglykosiden und der Selektionsdruck sind gegenüber einer Monotherapie erhöht. Eine erhöhte renale Toxizität im

Kombinationsarm wurde mehrfach beobachtet und auf die Aminoglykosidkomponente zurückgeführt [224,225]. Hieraus ergibt sich die häufig geübte Strategie, die Aminoglykosidkomponente einer Kombinationstherapie bei klinischem Ansprechen nach 3-5 Tagen abzusetzen.

Substanz	Dosierung (pro Tag)
<b>Aminopenicillin/BLI*</b>	
Ampicillin/Sulbactam	3 – 4 x 3 g
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2.2 g
oder	
<b>Cephalosporin Gr. 3a</b>	
Ceftriaxon	1 x 2g
Cefotaxim	3 x 2g
oder	
<b>Fluorchinolon</b>	
Moxifloxacin	1 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg

Tab. 10: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie, Patienten ohne erhöhtes Risiko für multiresistente Erreger. \*BLI = Betalaktamaseinhibitor.

Eine erhöhte Rate an Superinfektionen wurde im Kombinationsarm von Croce et al gefunden [220]. Allerdings zeigte in der Studie von Heyland et al der Kombinationsarm ein besseres mikrobiologisches Ansprechen in der Subgruppe der Patienten mit Infektionen durch Gram-negative MRE [80]. Eine weitere Studie verglich Cefepim in Monotherapie oder in Kombination mit Amikacin und zeigte einen klinischen Vorteil der Kombinationstherapie, der wesentlich auf ein besseres Ansprechen von Infektionen mit *P. aeruginosa* zurückzuführen war [226]. Weiterhin fanden Beobachtungsstudien zur Therapie von *P. aeruginosa*-Infektionen bei VAP einen Vorteil der initialen Kombinationstherapie, wenn auf diese Weise das Risiko einer ineffektiven Monotherapie vermieden wurde. Wenn gezielt auf eine wirksame Monotherapie deeskaliert wurde, war kein Nachteil im Vergleich zu einer weiter verabreichten Kombination feststellbar [227,228]. Diese Befunde sprechen dafür, dass der Wert einer solchen Kombinationstherapie vor allem in der Vermeidung einer inadäquaten Initialtherapie bei hohem Risiko von Infektionen mit Gram-negativen MRE besteht.

*Kombinationen zur Verbreiterung des Spektrums gegenüber Gram-positiven MRE.* Bei Verdacht auf MRSA-Infektion sollten zusätzlich Vancomycin oder Linezolid als gegenüber MRSA wirksame Substanzen hinzugefügt werden.

Telavancin wurde als Alternative zu Vancomycin in zwei RCTs geprüft [229]; die Rate an gesicherten MRSA Pneumonien in diesen Studien war jedoch gering und bei Patienten mit Niereninsuffizienz ab einer Kreatininclearance  $\leq 30$ ml/min lag die Sterblichkeit höher als im Kontrollarm [230]. Die Substanz ist daher bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nicht zugelassen.

Substanz	Dosierung (pro Tag)
<b>Pseudomonaswirksames Betalaktam</b>	
Piperacillin/Tazobactam	3 – 4 x 4,5 g
<i>oder</i>	
Cefepim	3 x 2 g
Ceftazidim*	3 x 2 g
<i>oder</i>	
Imipenem/Cilastatin	3 x 1 g
Meropenem	3 – 4 x 1 g
<b>+/-</b>	
<b>Fluorchinolon</b>	
Ciprofloxacin	3 x 400 mg
Levofloxacin	2 x 500 mg
<i>oder</i>	
<b>Aminoglykosid</b>	
Gentamicin	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml)
Tobramycin	1 x 3 - 7 mg/kg (Talspiegel < 1 µg/ml)
Amikacin	1 x 15 – 20 mg/kg (Talspiegel < 4 µg/ml)
<b>bei MRSA-Verdacht</b>	
<i>plus</i>	
Glykopeptid oder. Oxazolidinon	
Vancomycin	2 x 15 mg/kg (Talspiegel: 15-20 µg/ml)
Linezolid	2 x 600 mg

Tab. 11: Kalkulierte antimikrobielle Therapie bei nosokomialer Pneumonie, Patienten mit erhöhtem Risiko für multiresistente Erreger. \*nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz.

#### **E16: 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 sepsis-assoziierte Organdysfunktion/einen septischen Schock mit anderem Fokus, ist die Therapie anzupassen. Starke Empfehlung, Evidenz B**

Da eine frühzeitige adäquate antibiotische Therapie entscheidend für die Prognose ist, die Diagnose jedoch vielfach initial ungewiss ist, erhalten einige Patienten eine „unnötige“ Antibiotikatherapie. Um das damit verbundene Risiko zu minimieren, sollte eine Therapie frühestmöglich beendet werden, wenn im kurzfristigen Verlauf die Diagnose HAP unwahrscheinlich wird. So konnte bei Patienten mit neu aufgetretenen Infiltraten, die klinisch jedoch nur eine moderate Wahrscheinlichkeit für eine VAP aufwiesen (CPIS ≤ 6), in einer randomisierten Studie die Antibiotika-Therapie nach drei Tagen beendet werden, wenn sich keine klinische Verschlechterung zeigte. Dieses Vorgehen verminderte das Risiko bakterieller Superinfektionen durch resistente Erreger und verkürzte die Liegezeit auf der Intensivstation [231]. Die vorzeitige Beendigung der Antibiotikatherapie in einem solchen Fall ist unbedenklich.

### **E17: 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**

Für die Beurteilung eines Therapieerfolges hat die Reevaluation des Patienten am 3. – 4. Tag nach Beginn der Therapie eine zentrale Bedeutung. Neben den zu diesem Zeitpunkt meist vorliegenden Ergebnissen der kulturellen Diagnostik sollte eine Verlaufsbeurteilung der klinischen Parameter, des Gasaustausches und der Entzündungsparameter erfolgen. Allerdings zeigt eine prospektive Studie an 27 Patienten, dass bei Therapieerfolg die Abnahme der Körpertemperatur, der Leukozytenzahl und der KBE/ml in der BAL sowie ein Anstieg des  $paO_2/FiO_2$  bereits 24 Stunden nach Therapiebeginn zu beobachten ist [232]. Bei Patienten, die mit Enterobakterien oder *P. aeruginosa* infiziert waren, zeigte sich ein klinischer Therapieerfolg trotz Persistenz der Pathogene im Tracheobronchialsekret [232].

Eine prospektive Studie an 75 Patienten untersuchte den Verlauf von APACHE II, SOFA, CRP und PCT [233]. In der multivariaten Analyse war nur ein Abfall der Inflammationsparameter C-reaktives Protein (CRP) und PCT an Tag 4 ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben. Die prognostische Wertigkeit des Verlaufes proinflammatorischer Parameter, insbesondere für PCT, wurde in mehreren Studien bestätigt [142,143,234,235].

Mehrere Studien haben zeigen können, dass Biomarker wie PCT, aber auch CRP, in der Verlaufskontrolle als Marker eines Therapieansprechens eingesetzt werden können. Sehr niedrige absolute PCT-Werte ( $< 0,1$  -  $< 0,25$   $\mu\text{g/l}$ ) oder ein Abfall auf  $< 90\%$  des Ausgangswerts zeigen ein Therapieansprechen an [236,237]. Ähnlich war ein CRP-Quotient nach/vor Therapie  $< 0,8$  nach 96 Stunden mit einem Therapieansprechen assoziiert [238].

### **E18: 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 schmalen Spektrum umgesetzt werden. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde. Starke Empfehlung, Evidenz B**

Durch die Deeskalation der initial breit gewählten kalkulierten Antibiotikatherapie sollen das Risiko der Selektion multiresistenter Erreger mit konsekutiver Superinfektion und/oder Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie reduziert werden. Zentraler Bestandteil der Deeskalation ist die Reevaluation des Patienten nach 48-72 Stunden, da zu diesem Zeitpunkt das klinische Ansprechen beurteilt werden kann und die Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik vorliegen.

Konnte kein kausales Pathogen identifiziert werden, sollte bei klinischem Ansprechen auf eine Monotherapie mit einem in der Initialkombination enthaltenen Betalaktamantibiotikum oder Fluorchinolon umgestellt werden.

Konnte ein kausales Pathogen identifiziert werden, sollte die Therapie von einer Kombinations- auf eine Monotherapie mit einem resistenzgerechten, aber möglichst schmalen Spektrum umgestellt werden. Voraussetzung hierfür ist die korrekte Identifizierung des zugrunde liegenden Pathogens durch quantitative oder semiquantitative Kulturen aus respiratorischen Materialien, wobei die besten Daten für bronchoskopisch gewonnenes Material vorliegen [239]: In einer randomisierten monozentrischen Studie konnte bei 66% der Patienten basierend auf Ergebnissen einer quantitativen BAL eine Deeskalation vorgenommen werden, während die Ergebnisse eines semiquantitativen Trachealsekretes nur in 21% eine Deeskalation ermöglichten. Hinsichtlich Rezidivrate und Sterblichkeit wurden in einer Kohortenstudie an chirurgischen Intensivpatienten mit VAP (n = 138) mit stringenter Deeskalationsstrategie basierend auf Ergebnissen einer quantitativen BAL keine signifikanten Unterschiede gegenüber einer nicht deeskalierten Therapie gefunden [240].

**E19: 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**

Zur optimalen Therapiedauer bei HAP nichtbeatmeter Patienten gibt es keine Daten aus kontrollierten Studien. Eine doppelblinde multizentrische Studie an 401 Patienten mit VAP zeigte keinen Unterschied der Heilungsrate zwischen einer 8- bzw. 15-tägigen Therapie [74]. Lediglich bei nachgewiesener Infektion durch Non-Fermenter (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*) war die längere Therapiedauer mit einer verminderten Rückfallrate assoziiert (41% vs 25%). Allerdings war nach 15-tägiger Therapie im Falle eines Rezidivs der Nachweis resistenter Erreger signifikant höher, so dass jede länger als acht Tage dauernde Therapie kritisch zu bewerten ist. Eine aktuelle Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt 1.088 Patienten bestätigte diese Ergebnisse [241]. In einer allerdings retrospektiven Analyse von 154 Patienten mit VAP durch Non-Fermenter wurde die niedrigere Rezidivrate durch eine längere Therapie dagegen nicht bestätigt (22% für < 8 Tage und 34% für > 8 Tage, nicht signifikant)[242].

Infektionen, für die eine Therapiedauer von mindestens zwei Wochen erforderlich ist, sind:

- bakteriämische *S. aureus* Pneumonien, die als komplizierte *S. aureus* Bakteriämien eingestuft werden: hier wird überwiegend eine vierwöchige Therapiedauer empfohlen [243,244]. Desweiteren sollten Folgeblutkulturen abgenommen werden und bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren (z. B. ICD) eine transösophageale Echokardiographie erfolgen zum Ausschluss einer prolongierten Bakteriämie bzw. einer Endokarditis.
- invasive pulmonale Aspergillosen, bei denen eine Therapiedauer von mindestens 6 Wochen empfohlen wird [245]; diese Empfehlung wurde allerdings von immundefizienten Patientenkollektiven abgeleitet.

Zu einer fix vorgegebenen Therapiedauer von unter acht Tagen gibt es keine Studien. Allerdings konnte in einem RCT über eine Protokoll-gesteuerte Therapie (Absetzen der Antibiotika, wenn alle

folgenden Kriterien erfüllt waren: Fieber  $< 38,3^{\circ}\text{C}$ , Leukozyten  $< 10.000/\mu\text{l}$  oder Abfall um 25%, kein purulentes Sputum, keine Zunahme des radiologischen Infiltrates,  $\text{pO}_2/\text{FiO}_2 > 250\text{mmHg}$  die Therapiedauer signifikant von acht Tagen (Vergleichsgruppe) auf sechs Tage gesenkt werden. Hinsichtlich Rezidivrate und Sterblichkeit wurden keine Unterschiede gefunden [246].

Zur Steuerung und Verkürzung der Therapiedauer durch Biomarker gibt es positive Studien [237]. 2016 wurde die bislang größte randomisierte multizentrische Studie (n = 1.575) publiziert, die einen PCT-Algorithmus zur Steuerung der Therapiedauer auf Intensivstation untersuchte (Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study – SAPS). Patienten mit Infektionen, die eine längere Therapie erfordern (z. B. Endokarditis) wurden ausgeschlossen. Den behandelnden Ärzten wurde empfohlen die Therapie zu beenden, wenn PCT unter 20% des Ausgangswertes oder  $\leq 0,5 \text{ ng/ml}$  gesunken war. Der Algorithmus war allerdings nicht obligat, nur bei 44% der Patienten mit einem PCT  $\leq 0,5 \text{ ng/ml}$  wurden die Antibiotika innerhalb von 24 h beendet, bei 53% innerhalb von 48 h. Dennoch war die mittlere Therapiedauer mit 5 Tagen (IQR 3–9) in der PCT-Gruppe im Vergleich zu 7 Tagen (4–11) in der Kontrollgruppe signifikant kürzer ( $p < 0,0001$ ). Die 28-Tage-Letalität war in der Kontrollgruppe trotz längerer Antibiotikatherapie höher: in der *intention to treat*-Analyse 20 vs. 25% ( $p = 0,0122$ ) und in der *per protocol*-Analyse sogar 20 vs. 27% ( $p = 0,015$ ). Auch nach einem Jahr waren die Letalitätsunterschiede noch signifikant (36 vs. 43 %,  $p = 0,0188$ )[247]. In einer vorhergehenden Studie [248] mit ähnlichem Design, aber obligatem Algorithmus gab es ebenfalls eine signifikante Reduktion der Antibiotikadauer, aber eine tendenziell leicht erhöhte Letalität in der PCT Gruppe.

Der Einsatz eines Procalcitonin-Algorithmus, der vom behandelnden Arzt nach klinischem Urteil überstimmt werden kann, kann somit zur Einsparung von Antibiotika und damit zur Reduktion des Selektionsdrucks beitragen sowie die Letalität reduzieren. Neben PCT existieren noch andere, sehr einfache und kostenfreie Strategien der Reduktion der Therapiedauer [70,231].

## **E 20: Welches Vorgehen sollte bei einem Therapieversagen gewählt werden?**

**Bei Therapieversagen sollte eine erneute, wenn möglich invasive Diagnostik zur Klärung der Ätiologie erfolgen. In Abhängigkeit vom differenzialdiagnostischen Spektrum ist darüber hinaus eine erweiterte bildgebende Diagnostik zu erwägen. Schwache Empfehlung, Evidenz B**

Ein Therapieversagen bei HAP stellt eine vital bedrohliche Situation dar, die rasches Handeln und eine zielgerichtete Diagnostik erfordert. Es ist definiert als fehlendes klinisches Ansprechen und/oder Ausbreitung der Röntgeninfiltrate zum Zeitpunkt der Reevaluation nach 48-72 Stunden. Bei Patienten mit HAP und schwerer Sepsis oder septischem Schock ist eine fehlende Besserung oder Verschlechterung des Sepsisstadiums als Anzeichen des Therapieversagens zu werten. Darüber hinaus identifizierte die multivariate post-hoc-Analyse eines RCT mit 740 Patienten eine fehlende Verbesserung von  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  an Tag 3 als unabhängigen Prädiktor für ein Therapieversagen [249].

Die Ursachen eines Therapieversagens bei HAP sind vielfältig (Tabelle 12). Zum Nachweis einer Infektion mit Erregern, die eine primäre oder sekundär erworbene Resistenz gegenüber der initialen Antibiotika-Therapie aufweisen, oder einer Superinfektion sollte eine erneute mikrobiologische Diagnostik aus respiratorischen Materialien erfolgen. Die in vielen Studien gefundene leicht überlegene Sensitivität einer invasiven Diagnostik kann in dieser Situation eine bronchoskopische Diagnostik begründen [250,251]. Es bestehen jedoch grundsätzlich dieselben Limitationen der quantitativen Kultur wie bei primärer Evaluation [252]. Eine Therapiepause („diagnostisches Fenster“) ist nicht indiziert. Die

Diagnostik soll vor Gabe neuer Antibiotika erfolgen [167]. Ein weiterer Vorteil der bronchoskopischen Diagnostik ist die Klärung nicht-infektiöser Differenzialdiagnosen wie interstitieller Lungenerkrankungen, alveolärer Hämorrhagien oder Atelektasen. Zur Klärung der dem Therapieversagen zugrunde liegenden Ursache kann eine erweiterte Bildgebung mit Thorax-CT, Echokardiographie oder Thoraxsonographie indiziert sein.

<b>Bei korrekter Diagnose</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektion mit primär resistentem bakteriellen oder nichtbakteriellen Erreger</li> <li>- Resistenzentwicklung unter Therapie</li> <li>- Unterdosierung der antimikrobiellen Therapie</li> <li>- Superinfektion mit „neuem“ Erreger</li> <li>- Einschmelzende/organüberschreitende Infektion (z.B. Lungenabszess, Pleuraempyem)</li> </ul> <p><i>Diese Diagnosen können durch adäquate mikrobiologische Diagnostik bzw. thorakale Bildgebung bestätigt oder ausgeschlossen werden.</i></p>
<b>Bei Fehldiagnose HAP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interstitielle Lungenerkrankung (z. B. cryptogen organisierende Pneumonie (COP),</li> <li>- medikamenten-induzierte Pneumonitis)</li> <li>- Kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>- Lungenembolie/Lungeninfarkt</li> <li>- Alveoläre Hämorrhagie</li> <li>- Aspirationssyndrom</li> <li>- Atelektase</li> </ul> <p><i>Die Überprüfung dieser Diagnosen erfordert Echokardiographie, Bronchoskopie mit Differenzialzytologie bzw. Angio-CT.</i></p>

Tab. 12: Differenzialdiagnose des Therapieversagens bei HAP.

Ein Therapieversagen kann auch bei empfindlichem Erreger vorliegen, wenn sich eine Ausbreitung der Infektion in die Pleura (Pleuraempyem) oder größere pulmonale bzw. extrapulmonale Einschmelzungen entwickelt haben, die die Effektivität der Antibiotika behindern und eine Drainagetherapie, ggf. eine VATS erfordern.

**E21: 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**

Derzeit existiert keine einheitliche Definition der VAT. Als Kriterien der VAT wurden klinische Zeichen der tiefen Atemwegsinfektion (Leukozytose, Fieber, purulentes Sekret), zuweilen auch ein Erregernachweis im Tracheobronchialsekret, jeweils ohne Nachweis von Infiltraten zugrundegelegt. Das entscheidende Kriterium zur Unterscheidung von Kolonisation/VAT und VAP stellt somit der Infiltratnachweis dar. Eine exakte radiologische Abgrenzung zwischen VAT und VAP kann im Einzelfall

jedoch schwierig sein, da Transparenzminderungen gerade bei beatmeten Patienten verschiedene Ursachen haben können. Bestätigt wird die klinische Diagnose durch mikrobiologische Befunde im Trachealsekret (Gramfärbung, Kultur). Mit den gleichen Einschränkungen wie bei der VAP kann hierbei der semiquantitative bzw. quantitative Erregernachweis zur Differenzierung zwischen Kolonisation und Infektion beitragen. Häufig zugrunde gelegte Schwellenwerte liegen bei  $10^5$ - $10^6$  KBE/ml, sind allerdings nicht systematisch untersucht.

Insgesamt gibt es für die VAT derzeit noch kein valides diagnostisches Konzept. Hieraus ergeben sich wesentliche Limitationen der bislang durchgeführten Studien an kleinen Patientenkollektiven zur Therapie der VAT mit systemischen +/- aerosolisierten Antibiotika.

Die VAT scheint aber ein Risikofaktor für eine nachfolgende VAP zu sein. Nseir et al. dokumentierten bei Patienten mit VAT unter 8-tägiger intravenöser Antibiotika-Therapie eine Abnahme konsekutiver VAP-Episoden, mehr beatmungsfreie Tage und eine niedrigere ICU-Letalität gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe [253]. In einer nachfolgenden großen multizentrischen Observationsstudie dieser Autoren erhielten Patienten mit VAT eine jeweils resistenzgerechte Antibiotikatherapie [254]. Diese war mit einem geringeren Auftreten einer VAP assoziiert. Allerdings wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nur 122 von mehr als 1.700 Patienten im Screening in die Studie eingeschlossen. Insbesondere die klinisch bedeutsame Gruppe der langzeitbeatmeten Patienten mit langem Intensivaufenthalt war in dieser Studie ausgeschlossen. Eine neuere Beobachtungsstudie an 188 Patienten konnte eine VAT-Inzidenz von 11% nachweisen, von diesen Patienten entwickelten 29% eine VAP. Interessanterweise wies diese Gruppe zwar eine verlängerte Beatmungs- und Intensivbehandlungszeit auf, die Letalität war hiervon allerdings unbeeinflusst.

Nachdem Palmer et al. bei Patienten mit VAT unter inhalativer Antibiotikatherapie mit Gentamicin und/oder Vancomycin eine Reduktion pulmonaler Infektionszeichen zeigen konnten [255], konnte in einer weiteren Studie dieser Gruppe gezeigt werden, dass eine solche Therapie bei Patienten mit erhöhtem MRE Risiko eine signifikante MRE Eradikation im Respirationstrakt bewirken kann [256].

Die aktuelle US-amerikanische Leitlinie gibt aufgrund der Studienlage keine generelle Empfehlung zur Therapie einer VAT, da die Nachteile einer Antibiotikatherapie möglicherweise die erhofften Vorteile überwiegen. Lediglich für Risikopatienten wie z. B. Langzeitbeatmete im prolongierten Weaning wird ein möglicher Nutzen gesehen. Weitere klinische Studien zur Klärung potentieller Vorteile einer inhalativen gegenüber einer systemischen Antibiotikatherapie, des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, aber auch der VAT-Diagnosekriterien bleiben somit abzuwarten.

Beim derzeitigen Kenntnisstand kann daher eine antimikrobielle Therapie der VAT nicht generell empfohlen werden. Unabhängig hiervon kann nach Meinung der Leitliniengruppe im Einzelfall bei Risikopatienten mit zunehmend purulentem Atemwegssekret ein Therapieversuch erwogen werden. Hierzu gehören z. B. Patienten mit rezidivierenden Pneumonien unter Beatmung, bekannter tracheobronchialer Kolonisation mit MRE, insuffizienter Sekretelimination durch Hustenschwäche oder Dysphagie mit Aspirationsneigung, insbesondere im prolongierten Weaning. Für eine antimikrobielle Therapie einer Tracheobronchitis nach thoraxchirurgischen Eingriffen gibt es keine Evidenz.

## **E22: 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.**

Inhalative Antibiotika spielen bei der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose und chronischer Infektion durch *P. aeruginosa* eine wichtige Rolle. Ihr Stellenwert bei Patienten mit VAP ist hingegen weiterhin unklar. Prospektive, kontrollierte, multizentrische Studien mit relevanten Fallzahlen liegen nicht vor.

Korbila et al. untersuchten in einer retrospektiven, zweiarmigen Kohortenstudie 121 Patienten mit VAP, die bei Nachweis von MRE (vornehmlich *A. baumannii*, *P. aeruginosa* und *K. pneumoniae*) mit Colistin i.v. behandelt worden waren. 78 Patienten hatten zusätzlich Colistin inhalativ erhalten und wiesen eine höhere Heilungsrate auf bei unveränderter Krankenhaus-Letalität [257]. Ähnlich fanden Tumbarello et al. in einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie an 208 Patienten mit Infektionen durch Colistin-sensible Gram-negative Bakterien eine höhere klinische Heilungsrate und weniger Beatmungstage unter zusätzlich zur i.v. Therapie aerosolisiertem Colistin [258]. Es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit und die Dauer des Intensivaufenthaltes. Ghannam et al. fanden in einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie an Tumorpatienten mit VAP (69% *P. aeruginosa*) Vorteile einer inhalativen Aminoglykosid- oder Colistin-Therapie gegenüber einer intravenösen Applikation dieser Medikamente im Hinblick auf klinische und mikrobiologische Infektionszeichen [259]. Abdellatif et al verglichen in einer randomisierten Studie parenterale vs aerosolierte Gabe von Colistin, jeweils initial in Kombination mit Imipenem, bei 149 Patienten mit Gram-negativer VAP (45% *A. baumannii*). Während klinische Heilung und Letalität nicht unterschiedlich waren, schnitt die Gruppe mit aerosolierter Therapie hinsichtlich sekundärer Endpunkte wie Nephrotoxizität und bakterieller Eradikation signifikant besser ab [260]. Arnold et al. sahen in einer retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie (n=93) eine geringere Sterblichkeit unter zusätzlicher Colistin- oder Tobramycin-Inhalation [261]. Allerdings wurden Patienten mit palliativem Therapieziel nachträglich ausgeschlossen. Eine weitere, nicht kontrollierte retrospektive Studie [262] deutet auf einen möglichen Nutzen von adjunktivem, aerosolisiertem Tobramycin, Amikacin oder Colistin bei VAP hin.

In einer Metaanalyse von 690 Fällen aus 16 Studien bis 2013 ergab sich ein verbessertes Outcome (klinisches Ansprechen, mikrobiologische Eradikation und infektionsassoziierte Letalität) unter adjunktiver inhalativer Colistinapplikation bei allerdings geringem Evidenzgrad und ohne Effekt auf die Gesamtsterblichkeit [263]. Eine weitere Metaanalyse von Zampieri et al. anhand von 12 Studien mit 812 Patienten fand einen Vorteil hinsichtlich des klinischen Ansprechens bei allerdings erheblichen methodischen Limitationen (Analyse underpowered)[264]. Die aktuelle Leitlinie der IDSA/ATS [2] empfiehlt eine inhalative Antibiotikatherapie zusätzlich zur systemischen Antibiotikatherapie bei HAP/VAP durch Gram-negative Erreger, die nur noch gegen Aminoglykoside und Polymyxine sensibel sind, durch Carbapenem-resistente Erreger oder bei Nachweis von *A. baumannii* mit Sensibilität ausschließlich gegenüber Polymyxinen.

Durch die Aerosolierung von Antibiotika lassen sich hohe lokale Konzentrationen im Bronchialsystem erreichen. Dies kann insbesondere bei Infektionen mit MRE vorteilhaft sein, bei denen hohe Konzentrationen am Ort der Infektion erforderlich sind. Zudem vermindert die lokale Applikation den Selektionsdruck auf die Darmflora und bietet Vorteile hinsichtlich systemischer Nebenwirkungen, wie bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Andererseits ist die Penetration aerosolierter Antibiotika in das betroffene Lungenparenchym unter klinischen Bedingungen unklar.

Derzeit kann eine Indikation zur inhalativen Antibiotikatherapie der VAP im Einzelfall bei Patienten mit Nachweis von MRE erwogen werden, die systemisch nicht ausreichend oder nur unter Inkaufnahme erheblicher Toxizitäten behandelbar sind. Auf den Einsatz geeigneter Verneblersysteme sollte geachtet werden, um eine ausreichende Deposition und eine optimale Tröpfchengröße zu gewährleisten. Zudem kann die effektive Dosierung unter Beatmung erheblich differieren. Die inhalative Applikation kann ferner in Einzelfällen zu Bronchospasmus und Husten führen.

Der Nutzen einer inhalativen Antibiotikatherapie ohne gleichzeitige systemische Antibiotikabehandlung ist ebenfalls nicht hinreichend geklärt. Lu et al fanden in einer prospektiven Observationsstudie an Patienten mit *P. aeruginosa* und *A. baumannii*, dass eine inhalative Colistintherapie in hoher Dosis (3x5 IE) +/- i.v. Aminoglykosid über 3 Tage bei multiresistenten Stämmen hinsichtlich klinischer Heilung und Letalität einer i.v. Standardtherapie (Betalaktam + Aminoglykosid oder Chinolon) bei sensiblen Stämmen nicht unterlegen war [103]. Diese Daten begründen die Möglichkeit einer solchen inhalativen Monotherapie als individuellen Heilversuch, wenn intravenöse Optionen nicht bestehen.

**E23: 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**

Pneumonien durch multiresistente Bakterien gehen häufiger als bei anderen Erregern mit einem Therapieversagen einher [219,224,265,266], vor allem bei inadäquater Therapie [227] oder verzögertem Therapiebeginn [212]. Für MRSA konnte jedoch gezeigt werden, dass bei angemessener Therapie die Letalität im Vergleich zu MSSA nicht erhöht ist [267,268]. Eine Metaanalyse über Studien zu Linezolid versus einem Glykopeptid ergab in der empirischen Therapie keine klinische Überlegenheit einer der beiden Substanzen [269]. Nur in einer methodisch angreifbaren retrospektiven Analyse zweier gepoolter, prospektiver Studien, die ebenfalls jeweils keine Überlegenheit von Linezolid gegenüber Vancomycin aufwiesen, zeigten die Subkollektive von Patienten mit MRSA-Pneumonie unter Linezolid eine höhere klinische Erfolgsrate und eine geringere Letalität [270]. Eine retrospektive Studie zu Patienten mit einer VAP zeigte einen Vorteil von Linezolid, allerdings ist auch diese Studie methodisch angreifbar [271]. Bei Patienten mit kulturell gesicherter, vorwiegend nosokomialer MRSA-Pneumonie zeigten sich in einer großen prospektiven, multizentrischen Studie mit dem Ziel, eine Nicht-Unterlegenheit nachzuweisen (*non inferiority design*), keine Unterschiede zwischen Vancomycin und Linezolid hinsichtlich der 60-Tage-Letalität. In der *Per-Protocol*-Population zeigte sich unter Linezolid ein besseres klinisches Ansprechen, allerdings mit weiten

Konfidenzintervallen der Signifikanz, so dass der tatsächliche Effekt fraglich bleibt [272]. Risikofaktoren wie invasive Beatmung und Bakteriämie waren nicht gleich verteilt, die erzielten Spiegel für Vancomycin waren nicht in allen Fällen ausreichend. Die Nephrotoxizität war in dieser Studie in der Linezolid-Gruppe signifikant geringer als in der Vancomycin-Gruppe. Auch eine Metaanalyse konnte keine Vorteile einer der beiden Substanzen zeigen [273].

Die Bewertung der Ergebnisse dieser Studien wurde in der Leitliniengruppe kontrovers diskutiert. Es bestanden unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die insgesamt nicht konsistenten Resultate hinsichtlich der Wirksamkeit und Nephrotoxizität der beiden Vergleichssubstanzen den Schwierigkeiten in der Durchführung von Studien unter Einschluss von Patienten mit nosokomialer MRSA-Pneumonie oder einer tatsächlich fehlenden Überlegenheit von Linezolid zuzuschreiben ist. Insofern bleibt die bevorzugte Therapie von nosokomialen MRSA-Pneumonien dem Ermessen des Klinikers und seiner Einschätzung der Studienlage überlassen.

Im Hinblick auf die Pharmakokinetik und -dynamik von Vancomycin wurden Patienten mit Bakteriämie oder Pneumonie durch MRSA in zwei Dosierungsmodi untersucht. Die kontinuierliche Infusion mit einem Zielspiegel von 20–25 mg/l ergab im Vergleich zur Intervallgabe alle 12 Stunden mit einem angestrebten Talspiegel von 10–15 mg/l gleiche klinische und mikrobiologische Erfolgsraten [274]. Das frühere Erreichen des Zielspiegels, geringere Schwankung in der Serumkinetik und die geringeren Kosten für Serumspiegelkontrollen und Medikamente können Argumente für die kontinuierliche Applikation sein. Der Stellenwert einer Kombinationstherapie aus Vancomycin und Rifampicin wurde in einer randomisierten monozentrischen Studie geprüft [275]. Sie ergab eine Überlegenheit der Kombination im Hinblick auf die klinische Erfolgsrate bei nachgewiesener MRSA-Infektion (primärer Endpunkt), weist allerdings eine Reihe von Limitationen auf wie begrenzte Patientenzahl und inkonsistente Resultate bei verschiedenen Endpunkten.

Weitere Antiinfektiva wie Fosfomycin und Co-trimoxazol kommen als Kombinationspartner bei nachgewiesener *in vitro* Aktivität in Frage, wurden jedoch in der Indikation HAP nicht geprüft.

Telavancin, welches allerdings bei höhergradiger Nierenfunktion nicht eingesetzt werden kann, zeigte sich dem Vancomycin gegenüber nicht unterlegen und ist für die Indikation HAP zugelassen, wenn andere Therapien nicht erfolgreich waren [229,276]

Ceftobiprol ist eine Alternative für die Monotherapie von Pneumonien, wenn MRSA nachgewiesen wurde und gleichzeitig kalkuliert unter Einschluss Gram-negativer Erreger behandelt werden soll [71]. Es besitzt die Zulassung für die Therapie von nosokomialen Pneumonien ohne invasive Beatmung. Es sollte jedoch für ausgewählte Fälle als Reserveantibiotikum vorbehalten bleiben.

**- *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**

Während in der kalkulierten Initialtherapie die Kombination eines pseudomonaswirksamen Betalaktams mit einem Aminoglykosid oder einem Fluorchinolon höhere Erfolgsraten durch Erfassung von MRE ergibt, zeigen sich in der gezielten Behandlung von Erkrankungen durch *P. aeruginosa*. keine sicheren Vorteile der Kombination (siehe Empfehlung E14).

In einer großen nichtinterventionellen Kohortenstudie war die Monotherapie mit einem pseudomonaswirksamen Betalaktam oder Fluorchinolon der Kombinationstherapie (Betalaktam + Aminoglykosid oder Fluorchinolon) nicht unterlegen [227]. Allerdings ging Meropenem gegenüber der Kombination von Ceftazidim und Tobramycin in einer anderen Prüfung häufiger mit einem Therapieversagen einher, während zugleich die klinische und mikrobiologische Heilungsrate bei Vorliegen anderer Erreger durch Meropenem höher war [217]. Subgruppenanalysen von Studien bei Patienten mit Nachweis von *P. aeruginosa* ergaben für Imipenem eine höhere Rate von Therapieversagen gegenüber Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam [277-279]. Im Vergleich zwischen Imipenem und Ciprofloxacin fanden sich keine Unterschiede in der Eradikation von *P. aeruginosa* [219]. In einer weiteren Studie zeigten sich Imipenem, Meropenem und Doripenem äquipotent bezüglich der Rezidivrate und der Letalität [280]. Bei Nachweis einer Multiresistenz gegenüber pseudomonaswirksamen Antibiotika oder bei Therapieversagen wurden in kleineren Kohortenstudien erfolgreich Polymyxin B und Polymyxin E (Colistin) eingesetzt, meist als Kombinationstherapie mit verschiedenen Partnersubstanzen [95-97,281]. Die Bakterizidie von Colistin kann durch die Kombination mit anderen Substanzen erhöht werden [282]. Adjunktiv zur systemischen Therapie wurde Polymyxin B in einer kleinen einarmigen Kohortenstudie erfolgreich inhalativ eingesetzt [283].

**- 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**

Die Evidenz zur Therapie multiresistenter Enterobakterien beschränkt sich auf kleine monozentrische Beobachtungsserien. Pneumonien durch ESBL-bildende Enterobakterien (vor allem *Klebsiella* spp. und *E. coli*) sind der Behandlung mit einem Carbapenem zugänglich [284]. Andere, *in vitro* wirksam getestete Antiinfektiva sollten wegen ungenügender klinischer Wirksamkeit nur nach Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen eingesetzt werden [285]. Meist in Kombination mit ESBL finden sich auch Carbapenemase-bildende Enterobakterien. Sie wurden in Kasuistiken und kleinen Fallserien mit Colistin und Tigecyclin, zum Teil in Kombination mit Aminoglykosiden, behandelt [281,286]. Eine gepoolte Analyse von 13 Therapiestudien zu Tigecyclin ergab allerdings für Patienten mit VAP eine Exzessletalität im Vergleich zu den Komparatoren. Die Substanz ist zur Therapie der HAP nicht zugelassen und sollte ausschließlich in der Salvage-Therapie eingesetzt werden, wenn keine anderen Alternativen vorhanden sind. Die entsprechenden FDA-Warnungen sind bei einer Anwendung im Einzelfall zu beachten (siehe Kapitel Antiinfektiva). Bei Infektionen mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien, die eine relativ niedrige MHK von  $\leq 8\text{mg/L}$  für Imipenem oder Meropenem aufweisen (die MHK sollte mit einer Referenzmethode überprüft werden), wie dies typischerweise bei *E. coli* oder *K. pneumoniae* Stämmen mit einer OXA-48 Carbapenemase der Fall ist, kommen auch Carbapeneme in hoher Dosierung als Kombinationspartner in Frage. Ceftazidim/Avibactam hat 2016 in der Europäischen Union die Zulassung zur Therapie nosokomialer Infektionen inklusive der HAP erhalten, die der Zulassung bei Pneumonien zugrundeliegende Studie ist allerdings noch nicht publiziert. Die

Substanz sollte jedoch für ausgewählte Fälle mit Carbapenem-resistenten Enterobakterien mit Nachweis einer KPC Carbapenemase vorbehalten sein.

- ***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

*A. baumannii* und *S. maltophilia* weisen regelmäßig eine Multiresistenz auf. Der Nachweis von *S. maltophilia* in respiratorischen Isolaten ist häufig die Folge einer prolongierten Therapie mit einem Carbapenem. Die klinische Bedeutung ist oft zweifelhaft und sollte immer kritisch geprüft werden [287]. Bei Therapiebedürftigkeit wurden Co-trimoxazol und Tigecyclin [288] eingesetzt. *A. baumannii* weist sehr unterschiedliche Resistenzmuster auf und wird entsprechend dem Antibiogramm behandelt. Die Isolate sind oft gegen Ampicillin/Sulbactam, Carbapeneme oder Tigecyclin sensibel [289]. Die Testung auf Ampicillin/Sulbactam in der Routinediagnostik ist allerdings nicht zuverlässig, so dass diese Option von der Leitliniengruppe nicht empfohlen wird.

Zur Therapie wurden lediglich kleine Fallserien publiziert. Dabei kamen Tetracycline [290], Tigecyclin [291,292], Ampicillin/Sulbactam [293-295], Meropenem [296] und Imipenem [295] zum Einsatz. Pneumonien durch Carbapenem-resistente Isolate werden mit Colistin behandelt [95,297,298], ggf. auch inhalativ. In einer retrospektiven Studie zur Behandlung von multiresistenten *A. baumannii* zeigte sich Tigecyclin dem Colistin unterlegen, wenn das Resistenzmuster nicht bekannt war [299]. Zwei retrospektive Analysen zu Infektionen durch *A. baumannii* brachten für Colistin/Sulbactam bzw. Colistin/Rifampicin lediglich eine Tendenz zu besseren mikrobiologischen Heilungsraten für die Kombinationstherapie [300-302]. Eine Kombinationstherapie aus zwei empfindlich getesteten Substanzen erbrachte in einer multizentrischen Studie keinen Vorteil gegenüber der Einzeltherapie [303].

Zur Therapiedauer siehe Empfehlung E19. Die Notwendigkeit einer generellen Kombinationstherapie ist nicht etabliert. Angaben zu Dosierungen finden sich im Kapitel Antiinfektiva.

**E24: 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 Betalaktamantibiotika bevorzugt eingesetzt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz C**

Experimentelle Studien belegen, dass die Wirksamkeit eines Antibiotikums am besten durch die gleichzeitige Betrachtung pharmakodynamischer (= minimale Hemmkonzentration des Erregers) und pharmakokinetischer (z. B. Spitzenkonzentration oder AUC) Parameter vorhergesagt werden kann (Übersicht bei [304]). Diese Studien zeigen, dass Antibiotika nach PK/PD in zwei Gruppen unterteilt werden können: 1) konzentrationsabhängig wirksame (Aminoglykoside, Fluorchinolone) und 2)

zeitabhängig wirksame Substanzen (Betalaktame, Glykopeptide). Während bei konzentrationsabhängig wirksamen Substanzen ein hohes Verhältnis aus Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) bzw. *Area under the curve* (AUC) zu MHK ( $C_{max}/MHK$ ;  $AUC/MHK$ ) eine gute Wirksamkeit bedingt, ist bei zeitabhängig wirksamen Antibiotika die Zeit, in der der Plasmaspiegel des Antibiotikums oberhalb der MHK liegt ( $T > MHK$ ), von vorrangiger Bedeutung. Für Penicilline wurde eine für die Wirksamkeit erforderliche  $T > MHK$  von mindestens 50% des Dosisintervalls, für Cephalosporine von 60-70% und für Carbapeneme von mindestens 40% ermittelt.

Bei zeitabhängig wirksamen Antibiotika bedeutet die Berücksichtigung von PK/PD in der Praxis, nach Applikation einer *loading-dose* eine möglichst lange Expositionszeit mit ausreichenden Blut- und Gewebsspiegeln zu gewährleisten. Zur Expositionsverlängerung durch prolongierte Infusionszeiten (z. B. Infusion von Meropenem über drei oder vier Stunden) oder kontinuierliche Infusionen lagen bis vor wenigen Jahren nur klinische Daten aus retrospektiven oder kleinen prospektiven Studien vor. Diese legten für Meropenem, Ceftazidim, Ceftriaxon und Piperacillin/Tazobactam eine mindestens gleichwertige bis tendenziell bessere Wirksamkeit, insbesondere bei höherer MHK des zugrunde liegenden Erregers nahe. Umgekehrt wurde ein signifikant oder tendenziell besseres Ergebnis durch die traditionelle Kurzzeitinfusion in keiner Studie gezeigt. Eine schlechtere Gewebspenetration aufgrund der niedrigeren Spitzenspiegel bei kontinuierlicher Therapie muss offensichtlich nicht befürchtet werden (Review bei [305]). Vorteile der kontinuierlichen Infusion können darüber hinaus bei Substanzen wie Vancomycin in der besseren Steuerbarkeit der Serumspiegel liegen, ein besseres klinisches Ergebnis durch kontinuierliche Gabe wurde allerdings nicht gezeigt [306]. Bei geplanter prolongierter Gabe sollte die erste Dosis als *loading dose* appliziert werden, um eine schnelle Penetration des Antibiotikums in das Zielgewebe zu gewährleisten.

Bei Patienten mit septischem Schock/Sepsis-assoziiertes Organdysfunktion legen die wenigen Studien zur Pharmakokinetik von Antibiotika nahe, dass die vom Hersteller angegebenen bzw. zugelassenen Dosierungen sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden [307] als auch im *steady state* nach drei Tagen häufig in insuffizienten Spiegeln resultieren [308]. Daher sollte bei eingeschränkter Nierenfunktion zumindest über die ersten 24 Stunden keine Dosisanpassung erfolgen. Darüberhinaus kann in der Initialphase eine höhere Dosierung von Substanzen mit ausreichender therapeutischer Breite sinnvoll sein. Perspektivisch ist bei kritisch kranken Patienten eine individuelle Steuerung der Dosierung durch therapeutisches *Drug Monitoring* nicht nur aus Gründen der Toxizität, sondern auch der Effektivität zu wünschen. Eine retrospektive Kohortenanalyse an 638 Patienten mit VAP zeigte, dass die individuelle Dosisanpassung zum Erreichen vorab definierter Zielspiegel entsprechend PK/PD im klinischen Alltag realisierbar ist und mit besseren klinischen Ergebnissen einhergeht (Letalität 10% versus 24%)[309].

Eine Metaanalyse aus drei neueren, randomisiert kontrollierten Studien [310-313] ergab für Piperacillin/Tazobactam und Meropenem mehr Evidenz für die Effektivität der kontinuierlichen bzw. prolongierten Infusion vs intermittierender Kurzzeitinfusion bei sepsisassoziiertes Organdysfunktion/septischem Schock, insbesondere für Patienten mit erhaltener oder supranormaler Nierenfunktion („augmented renal clearance“ =  $GFR \geq 130 \text{ ml/min/m}^2$ ).

Bei der Interpretation der Daten zur prolongierten Therapie sollte beachtet werden, dass die Daten in der Regel nicht korrigiert sind für die MHK der zugrundeliegenden Erreger, d. h. keine optimalen PK/PD-Verhältnisse zugrundeliegen. Dies erklärt wahrscheinlich zu einem guten Teil die Diversität der Ergebnisse. Für eine optimale Dosierung ist jedoch insbesondere die Kenntnis der MHKs der zugrundeliegenden Erreger relevant.

Eine kontinuierliche Gabe sollte soweit möglich unter Plasmaspiegelkontrolle erfolgen, um die Gefahr eines dauerhaft unter der minimalen Hemmkonzentration liegenden Plasmaspiegels zu vermeiden. Die Leitliniengruppe empfiehlt daher für die verlängerte Anwendung von hierfür geeigneten Betalaktamantibiotika die Applikation als prolongierte Infusion über 2-4 Stunden. Bei der Auswahl des Betalaktams ist auf die Stabilität bei Raumtemperatur zu achten. Zur raschen Erzielung eines therapeutischen Wirkspiegels soll die Initialdosis als Kurzinfusion gegeben werden. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass lediglich Ceftobiprol die Zulassung zur prolongierten Infusion besitzt.

## 10. „Klug entscheiden“

Eine Arbeitsgruppe, die von der Konsensuskonferenz aus Mitgliedern der Leitliniengruppe gebildet wurde, bewertete die Empfehlungen dieser Leitlinie auf der Basis der Initiative „Klug entscheiden“. Es sollten jeweils zwei Positiv- und Negativempfehlungen im Sinne der Initiative besonders hervorgehoben werden. Die Arbeitsgruppe kam nach Mehrheitsentscheidung zu dem folgenden Ergebnis:

### Positivempfehlungen

**E7: Welche mikrobiologischen Untersuchungen sollten aus respiratorischen Materialien durchgeführt werden?**

**Bei nosokomialer Pneumonie sollen quantitative 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 B**

*Begründung: Mikrobiologische Diagnostik aus Atemwegsmaterialien bei allen Patienten vor Antibiotikatherapie hilft ungezielte Breitspektrumtherapie zu vermeiden und ermöglicht gezielte Deeskalation bzw Fokussierung der Therapie*

**E18: Wann und wie soll eine Deeskalation der Initialtherapie erfolgen?**

**Die Deeskalation soll 48-72 Stunden nach Therapiebeginn anhand der Ergebnisse der Reevaluation (siehe E 16) 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**

*Begründung: Die Empfehlung gibt konkrete und praktisch relevante Hinweise für die Durchführung der Deeskalation und Reevaluation während der antimikrobiellen Therapie. Hiermit wird eine Überversorgung durch unnötige (fehlindizierte), nicht fokussierte (deeskalierte) und zu lange Therapie vermieden.*

### Negativempfehlungen

**E4: Welche Rolle haben Biomarker für die Diagnose der HAP?**

**Der generelle Einsatz von Biomarkern zur Diagnose der HAP ist derzeit nicht zu empfehlen, da keine ausreichende Evidenz für eine zusätzliche, von anderen Parametern unabhängige**

**Aussagekraft vorliegt. Dagegen soll Procalcitonin bei Verdacht auf pneumogene 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**

*Begründung: Ein gezielter Einsatz von Procalcitonin bei V.a. pneumogene Sepsis unterstützt den rationellen Umgang mit Biomarkern.*

#### **E10: 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**

*Begründung: Der Candidanachweis aus nicht sterilem Atemwegsmaterial hat einen extrem niedrigen prädiktiven Wert für behandlungsbedürftige Infektionen. Der Verzicht auf gezielte Candida-Diagnostik hilft bei der Vermeidung unnötiger antimykotischer Therapie und damit der Selektion Azol-resistenter Pilze*

## **11 Literaturverzeichnis**

- 1 Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. [Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia. S-3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Infectious Diseases, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy]. *Pneumologie* 2012; 66: 707-765
- 2 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. 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. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-e111
- 3 [Prevention of nosocomial ventilator-associated pneumonia. The Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56: 1578-1590
- 4 Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Clinical Guideline Centre (UK) 2014
- 5 Schaberg T, Bauer T, Dalhoff K et al. [Management of a new influenza A/H1N1 virus pandemic within the hospital. Statement of the German Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2010; 64: 124-129
- 6 Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010; 28: Doc14
- 7 [www.awmf.org](http://www.awmf.org)
- 8 Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1494
- 9 Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 605-614

- 10 American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 11 Kollef MH, Shorr A, Tabak YP et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-3862
- 12 Kollef MH, Morrow LE, Baughman RP et al. Health care-associated pneumonia (HCAP): a critical appraisal to improve identification, management, and outcomes-proceedings of the HCAP Summit. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S296-334
- 13 Ewig S, Welte T, Chastre J et al. Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 279-287
- 14 Dalhoff K, Ewig S, Höffken G et al. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Pneumonien bei erworbenem Immundefizit. [Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host]. *Pneumologie* 2002; 56: 807-831
- 15 Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-2472
- 16 Anonymus. CDC definitions. [www.cdc.gov/hcidod/dhqp/nhsnhtml](http://www.cdc.gov/hcidod/dhqp/nhsnhtml). 2008
- 17 Wang Y, Eldridge N, Metersky ML et al. National trends in patient safety for four common conditions, 2005-2011. *N Engl J Med* 2014; 370: 341-351
- 18 Behnke M, Hansen S, Leistner R et al. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 627-633
- 19 Anonym. Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung. Abschlussbericht. <http://www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalezenzerhebung>. 2011
- 20 Gastmeier P, Geffers C. Nosokomiale Infektionen in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 2008; 133: 1111-1115
- 21 European Centre for Disease prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm; 2013
- 22 Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS medicine* 2016; 13: e1002150
- 23 Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 1198-1208
- 24 Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009; 37: 2709-2718
- 25 Melsen WG, Rovers MM, Koeman M et al. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011; 39: 2736-2742
- 26 Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 665-671
- 27 Ibrahim EH, Tracy L, Hill C et al. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001; 120: 555-561
- 28 Cook DJ, Walter SD, Cook RJ et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433-444
- 29 Schumacher M, Wangler M, Wolkewitz M et al. Attributable mortality due to nosocomial infections. A simple and useful application of multistate models. *Methods Inf Med* 2007; 46: 595-600

- 30 Wolkewitz M, Vonberg RP, Grundmann H et al. Risk factors for the development of nosocomial pneumonia and mortality on intensive care units: application of competing risks models. *Critical care* 2008; 12: R44
- 31 Nguile-Makao M, Zahar JR, Français A et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med* 2010; 36: 781-789
- 32 Safdar N, Dezfulian C, Collard HR et al. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 2184-2193
- 33 Beyersmann J, Gastmeier P, Grundmann H et al. Use of multistate models to assess prolongation of intensive care unit stay due to nosocomial infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 493-499
- 34 Eber MR, Laxminarayan R, Perencevich EN et al. Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumonia. *Arch Intern Med* 2010; 170: 347-353
- 35 Restrepo MI, Anzueto A, Arroliga AC et al. Economic burden of ventilator-associated pneumonia based on total resource utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31: 509-515
- 36 Meersseman W, Lagrou K, Spriet I et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1526-1531
- 37 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539
- 38 Ewig S, Torres A, El-Ebiary M et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 188-198
- 39 Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA et al. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care* 2008; 12: R142
- 40 Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E et al. Both early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1488-1494
- 41 Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013; 39: 672-681
- 42 Verhamme KM, De Coster W, De Roo L et al. Pathogens in early-onset and late-onset intensive care unit-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 389-397
- 43 Leroy O, Giradie P, Yazdanpanah Y et al. Hospital-acquired pneumonia: microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. *Eur Respir J* 2002; 20: 432-439
- 44 Leroy O, d'Escrivan T, Devos P et al. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection* 2005; 33: 129-135
- 45 Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira VdoA et al. Risk factors for infection with multidrug-resistant bacteria in non-ventilated patients with hospital-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol* 2013; 39: 339-348
- 46 Restrepo MI, Peterson J, Fernandez JF et al. Comparison of the bacterial etiology of early-onset and late-onset ventilator-associated pneumonia in subjects enrolled in 2 large clinical studies. *Respir Care* 2013; 58: 1220-1225
- 47 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117: 1434-1442
- 48 Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23: 18-26
- 49 Rangel EL, Butler KL, Johannigman JA et al. Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 2009; 67: 91-95

- 50 Gastmeier P, Sohr D, Geffers C et al. Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2714-2718
- 51 Tilahun B, Faust AC, McCorstin P et al. Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Crit Care* 2015; 24: 8-12
- 52 Dangerfield B, Chung A, Webb B et al. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 859-864
- 53 Sarikonda KV, Micek ST, Doherty JA et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization is a poor predictor of intensive care unit-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections requiring antibiotic treatment. *Crit Care Med* 2010; 38: 1991-1995
- 54 Ziakas PD, Anagnostou T, Mylonakis E. The prevalence and significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at admission in the general ICU Setting: a meta-analysis of published studies. *Crit Care Med* 2014; 42: 433-444
- 55 Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B et al. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. *Crit Rev Microbiol* 2016; 42: 1-16
- 56 [Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2012; 55: 1311-1354
- 57 Lübbert C, Straube L, Stein C et al. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 148-156
- 58 Heudorf U, Albert-Braun S, Hunfeld KP et al. Multidrug-resistant organisms in refugees: prevalences and impact on infection control in hospitals. *GMS Hyg Infect Control* 2016; 11: Doc16
- 59 Kollef MH, Chastre J, Fagon JY et al. Global prospective epidemiologic and surveillance study of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2014; 42: 2178-2187
- 60 Montero M, Sala M, Riu M et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. Impact of antibiotic use in a double case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 335-339
- 61 Koulenti D, Blot S, Dulhunty JM et al. COPD patients with ventilator-associated pneumonia: implications for management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 2403-2411
- 62 [http://www.p-e-g.org/ag\\_resistenz/main.htm](http://www.p-e-g.org/ag_resistenz/main.htm)
- 63 Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH et al. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 279-285
- 64 Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M et al. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database. *Intensive Care Med* 2010; 36: 971-978
- 65 Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: S81-87
- 66 Sopena N, Sabrià M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213-219
- 67 Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit Care Med* 2009; 37: 2360-2368

- 68 Pirracchio R, Mateo J, Raskine L et al. Can bacteriological upper airway samples obtained at intensive care unit admission guide empiric antibiotherapy for ventilator-associated pneumonia? *Crit Care Med* 2009; 37: 2559-2563
- 69 Gacouin A, Barbarot N, Camus C et al. Late-onset ventilator-associated pneumonia in nontrauma intensive care unit patients. *Anesth Analg* 2009; 109: 1584-1590
- 70 Leone M, Garcin F, Bouvenot J et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007; 35: 379-385
- 71 Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 51-61
- 72 Chastre J, Wunderink R, Prokocimer P et al. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1089-1096
- 73 Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1210-1218
- 74 Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-2598
- 75 Combes A, Figliolini C, Trouillet JL et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121: 1618-1623
- 76 Hayon J, Figliolini C, Combes A et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 41-46
- 77 Fowler RA, Flavin KE, Barr J et al. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123: 835-844
- 78 *Epidemiologisches Bulletin*.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/02\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/02_16.pdf?__blob=publicationFile)
- 79 Lübbert C, Lippmann N, Busch T et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing *K pneumoniae* after a large single-center outbreak in Germany. *Am J Infect Control* 2014; 42: 376-380
- 80 Heyland DK, Dodek P, Muscedere J et al. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 737-744
- 81 Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 2005; 9: R191-199
- 82 Alshabani K, Haq A, Miyakawa R et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza infection: report of two cases and systematic review of the literature. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 89-96
- 83 Luyt CE, Combes A, Deback C et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 935-942
- 84 Gooskens J, Jonges M, Claas EC et al. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus. *JAMA* 2009; 301: 1042-1046
- 85 Chiche L, Forel JM, Roch A et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37: 1850-1857
- 86 Antimicrobial resistance surveillance in Europe.  
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>. 2015
- 87 Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 338-348

- 88 Kim PW, Wu YT, Cooper C et al. Meta-analysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 381-389
- 89 Badia JR, Soy D, Adrover M et al. Disposition of instilled versus nebulized tobramycin and imipenem in ventilated intensive care unit (ICU) patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 508-514
- 90 Giamarellos-Bourboulis EJ, Pechère JC, Routsis C et al. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1157-1164
- 91 González C, Rubio M, Romero-Vivas J et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-1177
- 92 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1 2017.  
[http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_7.1\\_Breakpoint\\_Tables.xls](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_7.1_Breakpoint_Tables.xls)
- 93 Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3430-3436
- 94 Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3284-3294
- 95 Reina R, Estenssoro E, Sáenz G et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1058-1065
- 96 Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 596-599
- 97 Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF et al. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 315-319
- 98 Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27
- 99 Dickstein Y, Leibovici L, Yahav D et al. Multicentre open-label randomised controlled trial to compare colistin alone with colistin plus meropenem for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative infections (AIDA): a study protocol. *BMJ open* 2016; 6: e009956
- 100 Lenhard JR, Nation RL, Tsuji BT. Synergistic combinations of polymyxins. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 607-613
- 101 Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: S89-94
- 102 Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008; 102: 407-412
- 103 Lu Q, Luo R, Bodin L et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology* 2012; 117: 1335-1347
- 104 Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43-50

- 105 Pfausler B, Spiss H, Dittrich P et al. Concentrations of fosfomycin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 848-852
- 106 Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 995-998
- 107 del Río A, Gasch O, Moreno A et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1105-1112
- 108 Freire AT, Melnyk V, Kim MJ et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140-151
- 109 de With K, Allerberger F, Amann S et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 2016; 44: 395-439
- 110 Davey P, Marwick CA, Scott CL et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003543
- 111 Ego A, Preiser JC, Vincent JL. Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2015; 147: 347-355
- 112 Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-706
- 113 Fábregas N, Ewig S, Torres A et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revised: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867-873
- 114 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547-553
- 115 Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J et al. The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458-463
- 116 Russell CD, Koch O, Laurenson IF et al. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect* 2016; 92: 273-279
- 117 Burton LA, Price R, Barr KE et al. Hospital-acquired pneumonia incidence and diagnosis in older patients. *Age Ageing* 2016; 45: 171-174
- 118 Helling TS, Van Way C, Krantz S et al. The value of clinical judgment in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Surg* 1996; 171: 570-575
- 119 Graat ME, Choi G, Wolthuis EK et al. The clinical value of daily routine chest radiographs in a mixed medical-surgical intensive care unit is low. *Crit Care* 2006; 10: R11
- 120 Winer-Muram HT, Rubin SA, Ellis JV et al. Pneumonia and ARDS in patients receiving mechanical ventilation: diagnostic accuracy of chest radiography. *Radiology* 1993; 188: 479-485
- 121 Butler KL, Sinclair KE, Henderson VJ et al. The chest radiograph in critically ill surgical patients is inaccurate in predicting ventilator-associated pneumonia. *Am Surg* 1999; 65: 805-809
- 122 Esayag Y, Nikitin I, Bar-Ziv J et al. Diagnostic value of chest radiographs in bedridden patients suspected of having pneumonia. *Am J Med* 2010; 123: 88.e1-5
- 123 Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T et al. Detection failure rate of chest radiography for the identification of nursing and healthcare-associated pneumonia. *J Infect Chemother* 2015; 21: 492-496
- 124 Beydon L, Saada M, Liu N et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major abdominal surgery? A comparison with computed tomography scan. *Chest* 1992; 102: 1697-1703
- 125 Schäfer-Prokop C. Aufnahmetechnik der Bettlungenaufnahme. In: *Radiologische Diagnostik in der Intensivmedizin*. Stuttgart: Thieme; 2009: 15-19

- 126 Agarwal P, Wielandner A. [Nosocomial pneumonia from a radiological perspective]. *Radiologe* 2017; 57: 13-21
- 127 Berlet T, Etter R, Fehr T et al. Sonographic patterns of lung consolidation in mechanically ventilated patients with and without ventilator-associated pneumonia: a prospective cohort study. *J Crit Care* 2015; 30: 327-333
- 128 Mongodi S, Via G, Girard M et al. Lung Ultrasound for Early Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2016; 149: 969-980
- 129 Bourcier JE, Paquet J, Seinger M et al. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 115-118
- 130 Sartori S, Tombesi P. Emerging roles for transthoracic ultrasonography in pulmonary diseases. *World J Radiol* 2010; 2: 203-214
- 131 Claessens YE, Debray MP, Tubach F et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 974-982
- 132 Fartoukh M, Maitre B, Honoré S et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 173-179
- 133 Jung B, Embriaco N, Roux F et al. Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Med* 2010; 36: 790-798
- 134 Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care* 2011; 56: 1087-1094
- 135 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810
- 136 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762-774
- 137 Combes A, Luyt CE, Fagon JY et al. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2007; 35: 146-154
- 138 Zhou XY, Ben SQ, Chen HL et al. A comparison of APACHE II and CPIS scores for the prediction of 30-day mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *IJID* 2015; 30: 144-147
- 139 Larsson J, Itenov TS, Bestle MH. Risk prediction models for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2016; 37: 112-118
- 140 Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M et al. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008; 134: 1208-1216
- 141 Furtado GH, Wiskirchen DE, Kuti JL et al. Performance of the PIRO score for predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 285-291
- 142 Duflo F, Debon R, Monneret G et al. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96: 74-79
- 143 Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31: 356-362
- 144 Luyt CE, Combes A, Reynaud C et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1434-1440
- 145 Linszen CF, Bekers O, Drent M et al. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. *Ann Clin Biochem* 2008; 45: 293-298
- 146 Oppert M, Reinicke A, Müller C et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2002; 53: 167-170

- 147 Gibot S, Cravoisy A, Levy B et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-458
- 148 Determann RM, Millo JL, Gibot S et al. Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1495-1500
- 149 Horonenko G, Hoyt JC, Robbins RA et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 is increased in patients with ventilator-associated pneumonia: a preliminary report. *Chest* 2007; 132: 58-63
- 150 Huh JW, Lim CM, Koh Y et al. Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates. *Crit Care* 2008; 12: R6
- 151 Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J et al. Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 2009; 135: 641-647
- 152 Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D et al. Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1265-1270
- 153 Morris CA, Kefala K, Wilkinson TS et al. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 2010; 65: 201-207
- 154 Uzzan B, Cohen R, Nicolas P et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34: 1996-2003
- 155 Nakamura A, Wada H, Ikejiri M et al. Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit. *Shock* 2009; 31: 586-591
- 156 Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43: 567-573
- 157 Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 775-787
- 158 Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1862-1863
- 159 Luna CM, Videla A, Mattera J et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075-1084
- 160 Park DR. The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50: 742-763
- 161 Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009; 136: 1576-1585
- 162 Olsen CW, Elverdal P, Jørgensen CS et al. Comparison of the sensitivity of the Legionella urinary antigen EIA kits from Binax and Biotest with urine from patients with infections caused by less common serogroups and subgroups of Legionella. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 817-820
- 163 Gottesman T, Yossepowitch O, Lerner E et al. The accuracy of Gram stain of respiratory specimens in excluding *Staphylococcus aureus* in ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2014; 29: 739-742
- 164 O'Horo JC, Thompson D, Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 551-561
- 165 Liu C, Du Z, Zhou Q et al. Microscopic examination of intracellular organisms in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a prospective multi-center study. *Chin Med J* 2014; 127: 1808-1813
- 166 Baselski VS, el-Torky M, Coalson JJ et al. The standardization of criteria for processing and interpreting laboratory specimens in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102: 571S-579S

- 167 Souweine B, Veber B, Bedos JP et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998; 26: 236-244
- 168 The Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2619-2630
- 169 Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD006482
- 170 Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD006482
- 171 Huttner A, Emonet S, Harbarth S et al. Polymerase-chain reaction/electrospray ionization-mass spectrometry for the detection of bacteria and fungi in bronchoalveolar lavage fluids: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O1059-1066
- 172 Vincent JL, Brealey D, Libert N et al. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit Care Med* 2015; 43: 2283-2291
- 173 Kunze N, Moerer O, Steinmetz N et al. Point-of-care multiplex PCR promises short turnaround times for microbial testing in hospital-acquired pneumonia--an observational pilot study in critical ill patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015; 14: 33
- 174 Douglas IS, Price CS, Overdier KH et al. Rapid automated microscopy for microbiological surveillance of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 566-573
- 175 Ruiz M, Torres A, Ewig S et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119-125
- 176 Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 371-376
- 177 Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A et al. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 889-894
- 178 Papazian L, Thomas P, Garbe L et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1982-1991
- 179 Marquette CH, Copin MC, Wallet F et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878-1888
- 180 Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630
- 181 Fàbregas N, Torres A, El-Ebiary M et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 1996; 84: 760-771
- 182 Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. *Chest* 1997; 112: 445-457
- 183 Torres A, Fàbregas N, Ewig S et al. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000; 28: 2799-2804
- 184 Wermert D, Marquette CH, Copin MC et al. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 139-147

- 185 Timsit JF, Misset B, Azoulay E et al. Usefulness of airway visualization in the diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1996; 110: 172-179
- 186 Bauer TT, Torres A, Ewig S et al. Effects of bronchoalveolar lavage volume on arterial oxygenation in mechanically ventilated patients with pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 384-393
- 187 Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596
- 188 Levy H. Comparison of Ballard catheter bronchoalveolar lavage with bronchoscopic bronchoalveolar lavage. *Chest* 1994; 106: 1753-1756
- 189 Kollef MH, Bock KR, Richards RD et al. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743-748
- 190 de Lassence A, Joly-Guillou ML, Martin-Lefevre L et al. Accuracy of delayed cultures of plugged telescoping catheter samples for diagnosing bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1311-1317
- 191 de Lassence A, Joly-Guillou ML, Salah A et al. Accuracy of delayed (24 hours) processing of bronchoalveolar lavage for diagnosing bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 680-685
- 192 Kneidinger N, Warszawska J, Schenk P et al. Storage of bronchoalveolar lavage fluid and accuracy of microbiologic diagnostics in the ICU: a prospective observational study. *Crit Care* 2013; 17: R135
- 193 Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27-34
- 194 Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003; 349: 2366-2367
- 195 Mattei D, Rapezzi D, Mordini N et al. False-positive Aspergillus galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5362-5363
- 196 Girmenia C, Santilli S, Ballarò D et al. Enteral nutrition may cause false-positive results of Aspergillus galactomannan assay in absence of gastrointestinal diseases. *Mycoses* 2011; 54: e883-884
- 197 Racil Z, Kocmanova I, Lengerova M et al. Intravenous PLASMA-LYTE as a major cause of false-positive results of platelia Aspergillus test for galactomannan detection in serum. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3141-3142
- 198 Senn L, Robinson JO, Schmidt S et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 878-885
- 199 Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45-68
- 200 Springer J, Lackner M, Nachbaur D et al. Prospective multicentre PCR-based Aspergillus DNA screening in high-risk patients with and without primary antifungal mould prophylaxis. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 80-86
- 201 Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based Aspergillus DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 405-414
- 202 Hong HL, Hong SB, Ko GB et al. Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PloS one* 2014; 9: e95865
- 203 van Someren Gréve F, Ong DS, Cremer OL et al. Clinical practice of respiratory virus diagnostics in critically ill patients with a suspected pneumonia: A prospective observational study. *J Clin Virol* 2016; 83: 37-42
- 204 Liao RS, Appelgate DM, Pelz RK. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility for the elderly in Oregon. *J Clin Virol* 2012; 53: 171-173

- 205 Giannella M, Rodríguez-Sánchez B, Roa PL et al. Should lower respiratory tract secretions from intensive care patients be systematically screened for influenza virus during the influenza season? *Crit Care* 2012; 16(3):R104
- 206 Hagel S, Ludewig K, Moeser A et al. Characteristics and management of patients with influenza in a German hospital during the 2014/2015 influenza season. *Infection* 2016; 44: 667-672
- 207 Huzly D, Kurz S, Ebner W et al. Characterisation of nosocomial and community-acquired influenza in a large university hospital during two consecutive influenza seasons. *J Clin Virol* 2015; 73: 47-51
- 208 Templeton KE, Scheltinga SA, van den Eeden WC et al. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 345-351
- 209 Chartrand C, Tremblay N, Renaud C et al. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Detection Tests for Respiratory Syncytial Virus Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3738-3749
- 210 Drexler JF, Helmer A, Kirberg H et al. Poor clinical sensitivity of rapid antigen test for influenza A pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1662-1664
- 211 Chen JH, Lam HY, Yip CC et al. Clinical Evaluation of the New High-Throughput Luminex NxTAG Respiratory Pathogen Panel Assay for Multiplex Respiratory Pathogen Detection. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 1820-1825
- 212 Kang CI, Kim SH, Kim HB et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-751
- 213 Iregui M, Ward S, Sherman G et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122: 262-268
- 214 Yakovlev SV, Stratchounski LS, Woods GL et al. Ertapenem versus cefepime for initial empirical treatment of pneumonia acquired in skilled-care facilities or in hospitals outside the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 633-641
- 215 Höffken G, Barth J, Rubinstein E et al. A randomized study of sequential intravenous/oral moxifloxacin in comparison to sequential intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime axetil in patients with hospital-acquired pneumonia. *Infection* 2007; 35: 414-420
- 216 Aarts MA, Hancock JN, Heyland D et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36: 108-117
- 217 Sieger B, Berman SJ, Geckler RW et al. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 1663-1670
- 218 Kollef MH, Chastre J, Clavel M et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2012; 16: R218
- 219 Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547-557
- 220 Croce MA, Fabian TC, Stewart RM et al. Empiric monotherapy versus combination therapy of nosocomial pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 1993; 35: 303-309
- 221 Brun-Buisson C, Sollet JP, Schweich H et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia with piperacillin-tazobactam/amikacin versus ceftazidime/amikacin: a multicenter, randomized controlled trial. VAP Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 346-354
- 222 Florescu DF, Qiu F, McCartan MA et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 670-680

- 223 Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordeñana J, Jordá-Marcos R et al. Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. *Intensive Care Med* 2001; 27: 493-502
- 224 Cometta A, Baumgartner JD, Lew D et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1309-1313
- 225 Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1217-1228
- 226 Chaudhary M, Shrivastava SM, Varughese L et al. Efficacy and safety evaluation of fixed dose combination of cefepime and amikacin in comparison with cefepime alone in treatment of nosocomial pneumonia patients. *Curr Clin Pharmacol* 2008; 3: 118-122
- 227 Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 1888-1895
- 228 Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 208-216
- 229 Rubinstein E, Lalani T, Corey GR et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 31-40
- 230 Corey GR, Kollef MH, Shorr AF et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2030-2037
- 231 Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-511
- 232 Dennesen PJ, van der Ven AJ, Kessels AG et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1371-1375
- 233 Seligman R, Meisner M, Lisboa TC et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: R125
- 234 Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P et al. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010; 35: 805-811
- 235 Luyt CE, Guérin V, Combes A et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53
- 236 Nobre V, Harbarth S, Graf JD et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 498-505
- 237 Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in Ventilator Associated Pneumonia - a randomized study. *Eur Respir J* 2009; 34: 1364-1375
- 238 Lisboa T, Seligman R, Diaz E et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36: 166-171
- 239 Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1533-1540
- 240 Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J et al. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009; 66: 1343-1348
- 241 Pugh R, Grant C, Cooke RP et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD007577

- 242 Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL et al. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect* 2007; 8: 589-597
- 243 Cosgrove SE, Fowler VG Jr. Management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S386-393
- 244 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285-292
- 245 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-360
- 246 Micek ST, Ward S, Fraser VJ et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791-1799
- 247 de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-827
- 248 Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 463-474
- 249 Shorr AF, Cook D, Jiang X et al. Correlates of clinical failure in ventilator-associated pneumonia: insights from a large, randomized trial. *J Crit Care* 2008; 23: 64-73
- 250 El-Solh AA, Aquilina AT, Dhillon RS et al. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1038-1043
- 251 el-Ebiary M, Torres A, González J et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552-1557
- 252 Wu CL, Yang Die, Wang NY et al. Quantitative culture of endotracheal aspirates in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with treatment failure. *Chest* 2002; 122: 662-668
- 253 Nseir S, Favory R, Jozefowicz E et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008; 12: R62
- 254 Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2014; 18: R129
- 255 Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36: 2008-2013
- 256 Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1225-1233
- 257 Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI et al. Inhaled colistin as adjunctive to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented VAP: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 16: 1230-1236
- 258 Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144: 1768-1775
- 259 Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad II et al. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 253-259
- 260 Abdellatif S, Trifi A, Daly F et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 26

- 261 Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2012; 57: 1226-1233
- 262 Czosnowski QA, Wood GC, Magnotti LJ et al. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1054-1060
- 263 Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2015; 43: 527-533
- 264 Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 150
- 265 Rello J, Torres A, Ricart M et al. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1545-1549
- 266 West M, Boulanger BR, Fogarty C et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 485-506
- 267 Combes A, Luyt CE, Fagon JY et al. Impact of methicillin resistance on outcome of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 786-792
- 268 Zahar JR, Clec'h C, Tafflet M et al. Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia? *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1224-1231
- 269 Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38: 1802-1808
- 270 Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-1797
- 271 Peyrani P, Wiemken TL, Kelley R et al. Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with linezolid compared with vancomycin: results from the IMPACT-HAP study. *Crit Care* 2014; 18: R118
- 272 Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 621-629
- 273 Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G et al. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2013; 3: e003912
- 274 Wysocki M, Delatour F, Faurisson F et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2460-2467
- 275 Jung YJ, Koh Y, Hong SB et al. Effect of vancomycin plus rifampicin in the treatment of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Crit Care Med* 2010; 38: 175-180
- 276 Torres A, Rubinstein E, Corey GR et al. Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1119-1126
- 277 Jaccard C, Troillet N, Harbarth S et al. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2966-2972
- 278 Hartenauer U, Weilemann LS, Bodmann KF et al. Comparative clinical trial of ceftazidime and imipenem/cilastatin in patients with severe nosocomial pneumonias and septicaemias. *J Hosp Infect* 1990; 15: 61-64

- 279 Norrby SR, Finch RG, Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. European Study Group. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 927-937
- 280 Luyt CE, Aubry A, Lu Q et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1372-1380
- 281 Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K et al. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 115-121
- 282 MacGowan AP, Rynn C, Wootton M et al. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 32-36
- 283 Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 328-330
- 284 Bassetti M, Righi E, Fasce R et al. Efficacy of ertapenem in the treatment of early ventilator-associated pneumonia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 433-435
- 285 Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-2212
- 286 Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1119-1125
- 287 Looney WJ, Narita M, Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 312-323
- 288 Blanquer D, De Otero J, Padilla E et al. Tigecycline for treatment of nosocomial-acquired pneumonia possibly caused by multi-drug resistant strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Chemother* 2008; 20: 761-763
- 289 Wadl M, Heckenbach K, Noll I et al. Increasing occurrence of multidrug-resistance in *Acinetobacter baumannii* isolates from four German University Hospitals, 2002-2006. *Infection* 2010; 38: 47-51
- 290 Wood GC, Hanes SD, Boucher BA et al. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2072-2076
- 291 Curcio D, Fernández F, Vergara J et al. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: experience with tigecycline. *J Chemother* 2009; 21: 58-62
- 292 Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB et al. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 980-987
- 293 Levin AS, Levy CE, Manrique AE et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21: 58-62
- 294 Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A et al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56: 432-436
- 295 Wood GC, Hanes SD, Croce MA et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of *Acinetobacter* ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1425-1430
- 296 Wang D. Experience with extended-infusion meropenem in the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 290-291
- 297 Levin AS, Barone AA, Penço J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1008-1011

- 298 Bassetti M, Repetto E, Righi E et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 417-420
- 299 Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH et al. 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. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 102
- 300 Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 349-358
- 301 Aydemir H, Akduman D, Piskin N et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1214-1222
- 302 Kalin G, Alp E, Akin A et al. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection* 2014; 42: 37-42
- 303 López-Cortés LE, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3119-3126
- 304 Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 479-501
- 305 Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM et al. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 2012; 78: 94-104
- 306 Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82-98
- 307 Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T et al. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010; 14: R126
- 308 Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36: 979-983
- 309 Scaglione F, Esposito S, Leone S et al. Feedback dose alteration significantly affects probability of pathogen eradication in nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 394-400
- 310 Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 236-244
- 311 Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1298-1305
- 312 Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS et al. Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 681-691
- 313 Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB et al. 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. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1535-1545