



AWMF-Register Nr.	020/013	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Update der S3-Leitlinie:

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Epidemiology, diagnosis and treatment of adult patients with nosocomial pneumonia

Langversion 3.0- Januar 2024, AWMF-Registernummer: 020-013

Fördernummer beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): 01VSF22007

Autoren: Jessica Rademacher, Santiago Ewig, Béatrice Grabein, Irit Nachtigall, Mathias Pletz, Marianne Abele-Horn, Maria Deja, Martina Gaßner, Sören Gattermann, Christine Geffers, Herwig Gerlach, Stefan Hagel, Claus Peter Heußel, Stefan Kluge, Martin Kolditz, Evelyn Kramme, Hilmar Kühl, Markus Panning, Peter-Michael Rath, Gernot Rohde, Bernhard Schaaf, Helmut Salzer, Dierk Schreiter, Hans Schweisfurth, Susanne Unverzagt, Markus A. Weigand, Tobias Welte

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
(federführende Fachgesellschaft)

und

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)

Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)

Deutsche Sepsis Hilfe e.V. (DSH)

Schlüsselwörter: Nosokomiale Pneumonie, beatmungsassoziierte Pneumonie, deutsche Leitlinie, Antibiotic stewardship, Sepsischer Schock

Key words: Nosocomial pneumonia, Ventilator-associated pneumonia, german guideline, Antimicrobial stewardship, septic shock

Inhaltsverzeichnis

1	Informationen zu dieser Leitlinie	4
1.1	Herausgebende und federführende Fachgesellschaft	5
1.2	Finanzierung	5
1.3	Leitlinienkoordination und wissenschaftliche Leitung	5
1.4	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	5
1.4.1	Leitliniensekretariat	5
1.4.2	Methodische Koordination und Redaktion	6
1.4.3	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	6
1.5	Methodische Begleitung	9
1.6	Gliederung der Autoren in Arbeitsgruppen	10
1.7	Verwendete Abkürzungen	11
1.8	Patienten- / Bürgerbeteiligung	13
2	Einführung	14
2.1	Übersicht der Empfehlungen und Statements	14
2.2	Geltungsbereich und Zweck	15
2.2.1	Zielsetzung und Fragestellung	15
2.2.2	Versorgungsbereich	15
2.2.3	Patientenzielgruppe	15
2.2.4	Adressaten	15
2.2.5	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	15
2.3	Methodische Grundlagen	16
2.3.1	Kritische Bewertung der Evidenz	16
2.3.2	Strukturierte Konsensusfindung	17
2.3.3	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke	17
2.3.4	Statements	18
2.3.5	Expertenkonsens	18
2.4	Umgang mit Interessenkonflikten	18
2.5	Externe Begutachtung und Verabschiedung	18
2.6	Redaktionelle Hinweise	19
3	Einführung und Epidemiologie	19
4	Definition	19
4.1	Definition der nosokomialen Pneumonie	20
4.2	Definition der Ventilator-assoziierten Pneumonie	20
4.3	Early onset and late onset nosokomiale Pneumonie	20
5	Erregerspektrum und Resistenz	21
5.1	Erregerspektrum	21
5.2	Risikofaktoren für eine nosokomiale Pneumonie mit multiresistenten Erregern	25
6	Diagnostik	28
6.1	Klinische Diagnose der nosokomialen Pneumonie	28

6.2	Biomarker	29
6.3	Mikrobiologische Diagnostik.....	31
6.3.1	Bakteriologische Diagnostik	31
6.3.2	Mykologische Diagnostik.....	34
6.3.3	Virologische Diagnostik.....	38
6.3.4	Materialgewinnung	38
6.4	Bildgebung	42
7	Therapie	44
7.1	Antimikrobielle Therapie.....	44
7.1.1	Antibakterielle Substanzen.....	44
7.1.1.1	Prolongierte Infusionsdauer und Therapeutisches Drug Monitoring von Betalaktam Antibiotika	53
7.1.2	Antifungale Substanzen	56
7.1.3	Antivirale Substanzen	57
7.2	Mono- versus Kombinationstherapie	58
7.3	Inhalative antimikrobielle Therapie	59
7.4	Reevaluation der Therapie	61
7.5	Deeskalation und Fokussierung der Therapie	64
7.6	Therapiedauer	65
7.7	Gezielte Therapie bei speziellen Erregern.....	67
7.8	Therapieversagen	71
8	Antibiotic Stewardship.....	74
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	77
10	Literaturverzeichnis	78

1 Informationen zu dieser Leitlinie

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 2017 ab (1).

Die wesentliche Neuerung dieses Updates ist eine systematische Recherche, Bewertung der Literatur, Erstellung der Evidenztabelle und narrativer Zusammenfassungen durch eine externe Wissenschaftlerin mit Erfahrung in der methodischen Begleitung von Leitlinien. In diesem Rahmen entstanden 13 evidenzbasierte Empfehlungen. Die Leitliniengruppe hat bewusst eine ausführliche Leitlinie inklusive zusätzlichen 13 Empfehlungen beruhend auf Expertenkonsens verfasst, da viele Fragen aus dem klinischen Alltag sonst nicht hätten beantwortet werden können. Die Leitliniengruppe ist mit 27 Mitgliedern groß, um alle Fachgruppen involviert in der Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie einzubinden. Die Anzahl der Stimmen aus den unterschiedlichen Fachgesellschaften war gestaffelt nach Einbindung in diese Erkrankung. Somit hatten die Fachrichtungen Pneumologie, Intensivmedizin und Mikrobiologie anteilig mehr Stimmen als die Fachgebiete Virologie, Radiologie oder Chirurgie.

Dieses Update umfasst neue Empfehlungen zur mykologischen Diagnostik und Therapie. Das Kapitel „prolongierte Infusionsdauer von Betalaktam-Antibiotika“ wurde überarbeitet sowie ein Kapitel zu Antibiotic Stewardship ergänzt. Die Antiinfektiva und die Erreger werden nicht mehr ausführlich dargestellt, die entsprechenden Kapitel sind entfallen. Dafür wurde eine Tabelle aller in der Therapie der nosokomialen Pneumonie wichtigen Antiinfektiva zusammengestellt. Die Leitlinie hat eine Neuerung in Bezug auf die Therapie. Eine Kombinationstherapie ist nur noch beim septischen Schock und in speziellen Situationen empfohlen. Ein neues Flowchart zur Therapie veranschaulicht die Empfehlung zum Vorgehen bei HAP. Die in den letzten Jahren neu zugelassenen Reserveantibiotika wurden ebenfalls in das Update aufgenommen. 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.

Was ist neu?

- Neue Definition der therapierelevanten Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE)
- Stellungnahme zum Einsatz einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik > kein regelhafter Einsatz empfohlen
- Neue Empfehlung zur Diagnostik auf Aspergillus bei Patienten mit Risikofaktoren mittels Antigentest auf Galaktomannan aus bronchoalveolärer Lavage
- Virologische molekulardiagnostische Untersuchung mindestens auf SARS-CoV2 und Influenzavirus in Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation
- Keine kalkulierte Monotherapie mit Ceftazidim bei HAP/VAP
- Monotherapie mit Meropenem bei Patienten mit septischem Schock ohne weiteren Risikofaktor für MRE möglich
- Kombinationstherapie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für MRE und septischem Schock
- Tobramycin als einziges Aminoglykosid als Kombinationspartner empfohlen
- Empfehlung zur Therapiedauer der HAP/VAP auf 7-8 Tage verkürzt
- Empfehlung zur prolongierten Infusion der Betalaktam-Antibiotika bei kritisch kranken Patienten
- Zusätzliche inhalative Antibiotikatherapie bei Vorliegen multiresistenter gramnegativer Erreger
- Neue Empfehlungen zum Vorgehen bei Reevaluation der Therapie

- Fokus auf Antibiotic Stewardship: Empfehlung zur Deeskalation und Fokussierung der Therapie, sowie für Strategien zur Optimierung des Verordnungsverhaltens
- Empfehlungen zur gezielten Therapie spezieller Erreger inklusive Umgang mit neuen Reserveantibiotika

Zusätzlich zu dieser Langfassung liegen die folgenden Dokumente vor:

- Kurzversion der Leitlinie in deutscher und englischer Sprache mit einer übersichtlicheren Darstellung aller abgestimmten Empfehlungen und Statements sowie der wesentlichen Tabellen.
- Leitlinienreport mit einer detaillierteren Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Erstellung der Leitlinie sowie der Methodik, mit der Bewertung möglicher Interessenkonflikte und der zusammenfassenden Tabelle der Interessenerklärungen und mit den Ergebnissen der systematischen Evidenzrecherche einschließlich der erstellten Evidenztabelle
- Empfehlung zur richtigen Inhalation von Antibiotika auf der Intensivstation
- Präsentationsfolien

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über folgende Seiten zugänglich:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-013>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (Kurzversion auf englischer Sprache)

1.1 Herausgebende und federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) als federführende Fachgesellschaft. Es erfolgte eine formale Sichtung durch das IMWi der AWMF entsprechend des AWMF-Regelwerkes. Die Vorgabe der Inhalte erfolgte durch die Autoren und die beteiligten Fachgesellschaften.

1.2 Finanzierung

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde aus Mitteln des Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Förderung von Versorgungsforschung unterstützt. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig. Organisatorische Unterstützung erfolgte durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Medizinischen Hochschule Hannover.

1.3 Leitlinienkoordination und wissenschaftliche Leitung

Leitung:

PD Dr. med. Jessica Rademacher, Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover, rademacher.jessica@mh-hannover.de

Stellvertretung:

Prof. Dr. med. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover, welte.tobias@mh-hannover.de

1.4 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.4.1 Leitliniensekretariat

Stefanie Wustrack, DGP-Leitliniensekretariat, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Berlin, leitlinien@pneumologie.de

1.4.2 Methodische Koordination und Redaktion

Apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt, Institut für Allgemeinmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, AWMF-Beraterin

1.4.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1. Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (Federführende Fachgesellschaft)	<u>PD Dr. med. Jessica Rademacher</u> (<u>Koordination und wissenschaftliche Leitung</u>) Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover	01.08.2022 bis 31.12.2023
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)	<u>Prof. Dr. med. Tobias Welte</u> (<u>Stellvertretende Leitung</u>) Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (Federführende Fachgesellschaft)	<u>Prof. Dr. med. Martin Kolditz</u> Fachabteilung für Pneumologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der technischen Universität Dresden, Dresden	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<u>Prof. Dr. med. Gernot Rohde</u> Medizinische Klinik I Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main	01.02.2022 bis 31.12.2023
	<u>PD Dr. med. Bernhard Schaaf</u> Medizinische Klinik für Pneumologie, Infektiologie und internistische Intensivmedizin, Klinikum Dortmund, Dortmund	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<u>Prof. Dr. med. Santiago Ewig</u> Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Evangelisches Krankenhaus Herne-Eickel und Augusta-Krankenanstalt Bochum, Herne-Eickel und Bochum	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin e.V. (DGAI)	<u>Dr. med. Martina Gaßner</u> (Stellvertreterin für Frau Prof. Dr. med Spies)	01.08.2022 bis 31.12.2023

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
	Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Charité Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin	
	<i>Prof. Dr. med. Maria Deja</i> Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Sektion Interdisziplinäre Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Universitätsklinikum Lübeck, Lübeck	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Prof. Dr. med. Herwig Gerlach</i> Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Prof. Dr. med. Irit Nachtigall</i> Ressort für Infektiologie und Antibiotic Stewardship Helios Region Ost, Helios Klinikum Berlin-Buch und Fachbereich Krankenhaushygiene, Helios Klinikum Bad Saarow, Berlin und Bad Saarow	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)	<i>Dr. med. Dierk Schreiter</i> Klinik für Intensivmedizin, Helios Park-Klinikum Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Leipzig	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)	<i>Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Marianne Abele-Horn</i> Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Würzburg	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Prof. Dr. med. Peter-Michael Rath</i> Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	<i>Dr. med. Evelyn Kramme</i> Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Campus Universitätsklinikum Lübeck, Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Prof. Dr. med. Mathias Pletz</i> Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsmedizin Jena, Jena	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN)	<i>Prof. Dr. med. Stefan Kluge</i>	01.08.2022 bis 31.12.2023

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
	Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	<i>Prof. Dr. med. Hans Schweisfurth</i> Pulmologisches Forschungsinstitut - Institute for Pulmonary Research (IPR), Cottbus	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>PD Dr. med. Stefan Hagel</i> Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsmedizin Jena, Jena	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Röntgengesellschaft e.V., Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)	<i>Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel</i> Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>PD Dr. med. Hilmar Kühl</i> Klinik für Radiologie, St. Bernhard-Hospital Kamp-Lintford GmbH, Kamp-Lintfort	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)	<i>Prof. Dr. med. Markus A. Weigand</i> Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Prof. Dr. med. Christine Geffers</i> Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin	01.08.2022 bis 31.12.2023
Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)	<i>Prof. Dr. med. Marcus Panning</i> Institut für Virologie, Department für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg	01.08.2022 bis 31.12.2023
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)	<i>Prof. Dr. med. Sören Gatermann</i> Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Institut für Hygiene und Mikrobiologie und Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, Ruhr- Universität Bochum, Bochum	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Dr. med. Béatrice Grabein</i> Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, LMU Klinikum, München	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH)	<i>Prof. Dr. med. Frank Brunkhorst</i> Zentrum für klinische Studien (ZKS)	01.08.2022 bis 31.12.2023

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
	Universitätsklinikum Jena, Jena	
Netzwerk chronisch pulmonale Aspergillose (CPAnet)	<i>Prof. Dr. med. Helmut J. F. Salzer</i> Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin 4 – Pneumologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz	01.08.2022 bis 31.12.2023

1.5 Methodische Begleitung

Bei der Aktualisierung wurde die Leitliniengruppe durch Frau apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt, AWMF-Leitlinienberaterin, methodisch begleitet. Frau apl. Prof. Dr. Unverzagt erstellte die Leitliniendokumente und Evidenzberichte für 12 Schlüsselfragen auf der Grundlage einer systematischen Recherche, Bewertung der Literatur, Evidenztabelle und narrativer Zusammenfassungen sowie Evidenzbewertungen mit dem GRADE-System.

Herr PD Dr. rer. nat. Helmut Sitter übernahm die Moderation in den virtuell und in Präsenz durchgeführten Leitlinienkonferenzen, so zu den einzelnen Kapiteln, Empfehlungen und Texten und den Abstimmungen. Darüber hinaus unterstützte er Frau PD Dr. Rademacher beratend bei der Bewertung der Interessen auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie.

Tabelle 2. Methodische Unterstützung

Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Apl. Prof. Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt	AWMF-Beraterin, Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Institut für Allgemeinmedizin, Literatursuche- und bewertung	01.08.2022 bis 31.12.2023
PD Dr. rer. nat. Helmut Sitter	AWMF e.V. / Philipps-Universität Marburg, Moderation der Leitlinienkonferenzen und beratende Unterstützung bei der Bewertung der Interessen	01.08.2022 bis 31.12.2023

Tabelle 3. Weitere Teilnehmende

Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
Dr. med. Ewa Missol-Kolka	Administrative Unterstützung Projektmanagement BREATH - Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover	01.08.2022 bis 31.12.2023

Weitere Teilnehmende	Funktion & Fachgesellschaft/Organisation	Zeitraum
	Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)	

1.6 Gliederung der Autoren in Arbeitsgruppen

Während und nach der Kick-off Konferenz wurden Arbeitsgruppen auf Grundlage der individuellen Expertise und Präferenzen gebildet. Diese Arbeitsgruppen erarbeiteten Vorschläge zur Formulierung von Statements und Empfehlungen für ihr Fachgebiet auf der Grundlage der Evidenzberichte. Zudem verfassten die Arbeitsgruppen die Hintergrundtexte zu den jeweiligen Kapiteln.

Tabelle 4. Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
Einführung, Epidemiologie und Definitionen	<u>Prof. Dr. Christine Geffers</u> PD Dr. Jessica Rademacher
Erregerspektrum und Resistenz	<u>Dr. Béatrice Grabein</u> Prof. Dr. Sören Gatermann Prof. Dr. Dr. Marianne Abele-Horn Prof. Dr. Stefan Kluge Prof. Dr. Helmut J. F. Salzer
Diagnostik	<u>Prof. Dr. Santiago Ewig</u> Prof. Dr. Martin Kolditz Prof. Dr. Peter-Michael Rath Prof. Dr. Helmut J. F. Salzer Prof. Dr. Marcus Panning PD Dr. Hilmar Kühl Prof. Dr. Claus Peter Heußel
Therapie	<u>Prof. Dr. Irit Nachtigall</u> <u>Prof. Dr. Mathias Pletz</u> PD Dr. Stefan Hagel Dr. Evelyn Kramme Prof. Dr. Helmut J. F. Salzer Prof. Dr. Gernot Rohde Prof. Dr. Maria Deja PD Dr. Bernhard Schaaf Prof. Dr. Stefan Kluge Prof. Dr. Markus A. Weigand Prof. Dr. Tobias Welte Dr. Martina Gaßner Prof. Dr. Herwig Gerlach
Antibiotic Stewardship	<u>Prof. Dr. Irit Nachtigall</u>

Arbeitsgruppe	Mitglieder (AG-Leitung unterstrichen)
	Dr. Evelyn Kramme
Erstellung und Korrektur des Gesamtmanuskriptes	<u>PD Dr. Jessica Rademacher</u> Prof. Dr. Hans Schweisfurth Dr. Dierk Schreiter

1.7 Verwendete Abkürzungen

Tabelle 5. Abkürzungen

ABS	Antibiotic Stewardship
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Angio-CT	Angiographie-Computertomographie
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BALF	BAL-Flüssigkeit
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CADDY	Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis
CAP	Community-acquired pneumonia
CAPA	Covid-19-assozierte pulmonale Aspergillose
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
C _{max}	Spitzenkonzentration
CMV	Cytomegalievirus
COP	Kryptogen organisierende Pneumonie
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
CRE	Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae
CR-GN	Carbapenem-resistente gramnegative Erreger
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAD	Diffuser Alveolarschaden
DALYs	Disability-adjusted life years
DTR	Difficult-to-treat resistance
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESBL	Extended-Spectrum β -lactamase
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GM	Galactomannan
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAP	Hospital-acquired pneumonia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation
HSV	Herpes-simplex-Virus
HZV	Herzzeitvolumen
ICO	Intracellular organisms
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IPA	Invasive pulmonale Aspergillose
ITS	Intensivstation
KBE	Koloniebildende Einheiten
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen
KPC	Klebsiella-pneumoniae-Carbapenemase
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
kV	Röhrenspannung
LFA	Aspergillus Galactomannan lateral flow assay
LFD	Lateral flow device
MBL	Metallo-Beta-Laktamasen
MDR	Multidrug resistance
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MiQ	Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik
MODS	Multi organ dysfunction syndrome
MRE	Multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSGERC	Mycoses Study Group – Education and Research Consortium
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>
NAK	Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee
NDM	Neu-Delhi Metallo-Beta-Laktamase
NHSN	National Healthcare Safety Network
NIV	Nicht invasive Beatmung

NRZ	Nationales Referenzzentrum für die Surveillance nosokomialer Infektionen
OP	Organisierende Pneumonie
PCT	Procalcitonin
RCT	Randomized controlled trial
RSV	Respiratorisches Synzytial-Virus
SAPS-Score	Simplified Acute Physiology Score
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
TBAS	Tracheobronchiales Aspirat
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
VAP	Ventilator-acquired pneumonia
VIM	Verona Integron-encoded Metallo-Betalaktamase

1.8 Patienten- / Bürgerbeteiligung

Die Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. wurde angefragt, an der Leitlinienerstellung teilzunehmen und zu den Konsensuskonferenzen eingeladen. Herr Prof. Dr. med. Frank Brunkhorst wurde von der Deutsche-Sepsis-Hilfe e.V. als Mandatsträger benannt. Er begleitete die Erstellung der Leitlinie aus Patientensicht.

2 Einführung

2.1 Übersicht der Empfehlungen und Statements

Empfehlung	Thema		Evidenzqualität
1.	Risikofaktoren für eine HAP mit multiresistenten Erregern	Tabellenansicht	Expertenkonsens
1.	Klinische Diagnose		Expertenkonsens
2.	Rolle von Scores bei der Risikobeurteilung		Expertenkonsens
4.	Rolle von Biomarkern bei der Diagnose und der Sepsis im Rahmen der HAP		Expertenkonsens
5.	Durchführung konventioneller mikrobiologischer Untersuchungen		Expertenkonsens
6.	Rolle der Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik		⊕⊕⊕⊕
7.	Aspergillus-Diagnostik		⊕⊕⊕⊕
8.	Virologische Diagnostik		Expertenkonsens
9.	Invasive versus nicht invasive Materialgewinnung		⊕⊕⊕⊕
10.	Standards bei der Materialgewinnung		Expertenkonsens
11.	Bildgebende Verfahren zur Diagnostik der HAP		Expertenkonsens
12.	Beginn einer empirischen Therapie	Antibiotika bei HAP	Expertenkonsens
13.	Kalkulierte empirische Therapie	Tabellenansicht Flussdiagramm	Expertenkonsens
14.	Prolongierte Infusion einer Betalaktamtherapie		⊕⊕⊕⊕
15.	Mono- versus Kombinationstherapie		⊕⊕⊕⊕
16.	Inhalative Antibiotikatherapie		⊕⊕⊕⊕
17.	Inhalative Antibiotikatherapie bei Vorliegen multiresistenter Erreger		⊕⊕⊕⊕
18.	Evaluation des Therapieansprechens		Expertenkonsens
19.	Deeskalation der Antiinfektiven Therapie		⊕⊕⊕⊕
20.	Fokussierung der Antiinfektiven Therapie		⊕⊕⊕⊕
21.	Therapiedauer		⊕⊕⊕⊕
22.	PCT gestützter Algorithmus zur Steuerung der Behandlungsdauer		⊕⊕⊕⊕
23.	Gezielte Therapie bei speziellen Erregern		Expertenkonsens
24.	Vorgehen beim Therapieversagen		Expertenkonsens
25.	Vorgehen beim Therapieversagen und positivem HSV-Nachweis		⊕⊕⊕⊕
26.	Einsatz von Antibiotic Stewardship Maßnahmen		⊕⊕⊕⊕
Statement	Thema		
1.	Diagnostik von Mikroorganismen des oropharyngealen Standortmikrobioms		Best Practice
2.	Betalaktam-Unverträglichkeit/ -Allergie		Best Practice

2.2 Geltungsbereich und Zweck

2.2.1 Zielsetzung und Fragestellung

In ihrer konstituierenden Sitzung legten die Mitglieder der Leitliniengruppe folgende Ziele der Leitlinie fest:

- Flächendeckende Verbesserung der Versorgungsqualität bei Patienten mit Nosokomialer Pneumonie
- Sicherstellung eines hohen Niveaus adäquater Therapie
- Etablierung von Entscheidungshilfen zu Diagnostik und Therapie
- Optimierung des rationalen Einsatzes von Antibiotika mit adäquater Antibiotika-Auswahl, Dosierung und Therapiedauer im Sinne von Antibiotic Stewardship (ABS)
- Vermeidung der Selektion resistenter Erreger
- Reduktion der Krankenhausliegedauer durch kürzere Therapiedauern mit Kostenersparnis
- Reduktion der Sterblichkeit
- Bewertung und Empfehlung des Einsatzes der neuen (teuren) Antiinfektiva bei Problemkeimen
- Stärkere Fokussierung auf Viren als Auslöser der Pneumonie und Pilze als Superinfektion

Die Leitliniengruppe legte bei ihrer konstitutionellen Sitzung im September 2022 fest, dass u.a. zu folgenden Fragen Stellung genommen werden soll:

- Einsatz von Multiplex-PCR Techniken zur Verbesserung der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie
- Welche Patienten haben ein besonderes Risiko für eine Infektion mit Aspergillus?
- Welchen Stellenwert hat die kalkulierte Kombinationstherapie bei nosokomialer Pneumonie?
- Wann ist eine inhalative antibiotische Therapie indiziert?
- Wie lange ist die optimale Therapiedauer und mit welchen Markern kann diese gesteuert werden?

2.2.2 Versorgungsbereich

Stationärer Bereich: Normalstation, Überwachungsstation, Intensivstation

2.2.3 Patientenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie

2.2.4 Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an folgende im Krankenhaus tätigen Ärzte, die mit der Diagnostik und Therapie nosokomialer Pneumonien konfrontiert sind. Hierzu gehören insbesondere Ärzte der Fachgebiete Anästhesiologie, Chirurgie, Innere Medizin, Pneumologie, Intensivmedizin, Klinische Infektiologie, Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Radiologie und Virologie. Sie dient zur Information aber auch für Ärzte anderer Fachgebiete, die Patienten mit nosokomialen Infektionen betreuen.

Sie fungiert als Orientierung für Personen, Organisationen, Kostenträger sowie medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände, die direkt oder indirekt mit diesem Thema in Verbindung stehen.

Zudem kann sie zur Beurteilungsgrundlage für Rechtsstreitfälle und Qualitätsmanagement benutzt werden.

2.2.5 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig (Gültigkeit 01/03/2024-28/02/2029). Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat (Leitlinien@pneumologie.de) oder die Erstautorin (rademacher.jessica@mh-hannover.de) gesendet werden.

2.3 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach der aktuellen Version des AWMF-Regelwerks (<https://www.awmf.org/regelwerk/>). Für alle evidenzbasierten Empfehlungen erfolgten systematische Recherchen nach evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Übersichten und Primärstudien auf der Basis klinisch relevanter Fragestellungen. Anschließend wurde beste verfügbare Evidenz ausgewählt, bewertet und aufgearbeitet. Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt.

2.3.1 Kritische Bewertung der Evidenz

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zur Zielpopulation, Studiendesign, Vergleiche und Endpunkte wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt. Es wurden ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache im Volltext publizierte Studien des Studiendesigns mit dem höchsten verfügbaren Evidenzgrad (systematischen Übersichten, evidenzbasierte Leitlinien, RCTs oder Kohortenstudien mit Konfounderadjustierung) ohne Zeiteinschränkung eingeschlossen, wobei auf den Einschluss von Studien, welche bereits in systematische Übersichten einfließen, verzichtet wurde.

Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien (systematischen Übersichten, evidenzbasierten Leitlinien und randomisierten kontrollierten Studien bzw. konfounderadjustierte Kohortenstudien) wurde mit validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns bewertet (2,3).

Es wurden Evidenztabelle nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Ergebnisse erstellt und Informationen zu allen identifizierten systematischen Übersichten und Metaanalysen sowie den evidenzbasierten Leitlinien extrahiert. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autoren, wobei kontrolliert wurde, ob sich die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ableiten lässt. Es folgte eine Gesamtbewertung der Begutachterin, aus welcher der Evidenzgrad der einzelnen systematischen Übersicht auf der Basis der Oxford-Kriterien (4) abgeleitet wurde. Der Evidenzgrad basiert auf dem Design der Studien und wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Systematische Übersichten auf der Grundlage nicht-randomisierter Studien wurden um einen Evidenzgrad (von 1 auf 2) abgewertet. Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und der Begutachterin zur methodischen Qualität der Studien umfasst.

Die Beurteilung der Qualität der Evidenz basiert auf dem Cochrane Handbuch (5) modifiziert nach GRADE (6). Für alle Fragestellungen wurde die Evidenz für alle kritischen Endpunkte aus allen identifizierten Studien in einem Evidenzprofil zusammengefasst und die Qualität der Evidenz bewertet (siehe Tabelle 6). Diese beschreibt zuerst endpunktspezifisch und studienübergreifend und anschließend zusammenfassend für die Fragestellung das Vertrauen in die Ergebnisse und basiert auf dem Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, das Risiko von Publikationsbias, die Genauigkeit und Konsistenz der Effekte und die Übertragbarkeit auf die vorgegebene Fragestellung. Das Vertrauen in die Ergebnisse nimmt mit abnehmender Qualität der Evidenz von hoch zu sehr niedrig ab.

Tabelle 6. Vierstufige Evidenzbewertung nach GRADE

Bedeutung der vier Stufen von Evidenz	
Qualitätsstufe	Aktuelle Definition
Hoch ⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe dem Effektschätzer liegt.
Moderat ⊕⊕⊕⊖	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe am Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

2.3.2 Strukturierte Konsensusfindung

Die strukturierte Konsensusfindung erfolgte im Zeitraum vom 14.11.2022 bis 05.10.2023 im Rahmen von persönlichen (14./15.11.2022 und 01.06.2023) oder webbasierten (05.10.2023) strukturierten Konsensuskonferenzen im NIH-Typ unter neutraler Moderation durch Herrn PD Dr. Sitter. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensusfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

2.3.3 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufbereiteten Qualität und dem Nutzen-Schaden-Verhältnis wurden ethische, rechtliche, ökonomische Verpflichtungen; Patientenpräferenzen; die Umsetzbarkeit im Alltag und in verschiedenen Versorgungsbereichen bei der Graduierung der Empfehlung berücksichtigt. In Tabelle ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 7. Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht
B	Schwache Empfehlung	Sollte/Sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

Festlegung der Konsensusstärke

Die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 8 klassifiziert. Von einem Konsens wird bei einer Zustimmung über 75 % ausgegangen.

Tabelle 8. Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

2.3.4 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen. Statements enthalten Evidenz-, aber keine Empfehlungsgrade nach Tabelle .

2.3.5 Expertenkonsens

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen erfolgten keine systematische Literaturrecherche und Bewertung der Qualität der Evidenz. Die in den Hintergrundtexten angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt. Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, wurden keine Qualitätsstufen bzw. Buchstaben zur Beschreibung der Qualität der Evidenz- und des Empfehlungsgrades aus Tabelle angegeben, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 7 .

2.4 Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und zuletzt 2023 überprüft. PD Dr. Jessica Rademacher und PD Dr. Helmut Sitter haben die Interessen auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet.

Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen nach den Vorgaben der AWMF wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften als „geringe“ Interessenkonflikte, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderat“ und Eigentümerinteresse als „hoch“ gewertet. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen einzelne, ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Da im Rahmen der Leitlinie keine speziellen Empfehlungen zu neueren (teuren) Medikamenten getroffen wurden, führten geringe oder moderate (sich aus Kontakten zur Industrie ergebende) Interessenkonflikte nicht zum Ausschluss von Leitungsfunktionen in den Arbeitsgruppen. Hohe Interessenkonflikte traten nicht auf. Die finanzierenden Organisationen haben keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz und eine öffentliche Konsultationsfassung gewertet werden.

An dieser Stelle möchten wir allen beteiligten Mandatsträgern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken. Zudem möchten wir Herrn Prof. Frank Brunkhorst als Vertreter der Patientenorganisation Deutsche Sepsis Hilfe (DSH) danken. Ein weiterer Dank geht an Dr. Susanne Simon für die Erstellung der Abbildung und das Korrekturlesen der Leitlinie.

2.5 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 20.11.2023 bis 18.12.2023 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

2.6 Redaktionelle Hinweise

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

3 Einführung und Epidemiologie

Die nosokomiale Pneumonie (ICD-10-Code U69.01) gehört zu den häufigsten nosokomialen Infektionen in Europa. Nach den Daten der ersten europäischen Prävalenzerhebung 2011 hat die Pneumonie bzw. die Infektion der unteren Atemwege mit 26 % den größten Anteil unter allen Infektionen, die sich während eines stationären Aufenthaltes entwickeln (7). In epidemiologischen Untersuchungen, wie beispielsweise der europäischen Prävalenzerhebung, werden die Pneumonien und die Infektionen der unteren Atemwege meist zusammengefasst, da die im Rahmen der Erhebung zur Verfügung stehenden Informationen eine exakte Unterscheidung nicht immer ermöglichen. Auf Intensivstationen liegt der Anteil, den die Pneumonie/Infektion der unteren Atemwege unter allen nosokomialen Infektionen hat, sogar bei über 40 % (8). Die erneute Prävalenzerhebung in 2016 bestätigte die Pneumonie/Infektion der unteren Atemwege dann auch für Deutschland als häufigste nosokomiale Infektion (9). Auf europäischer Ebene sind 33 % (10) und in Deutschland 35 % (11) aller nosokomialen Pneumonien mit einer maschinellen Beatmung assoziiert.

Neben den Prävalenzerhebungen stehen darüber hinaus in Deutschland aktuellere Daten aus der prospektiven Surveillance auf Intensivstationen zur Verfügung. Unter den hierbei erfassten Infektionsarten macht die beatmungsassoziierte Pneumonie/Infektion der unteren Atemwege die häufigste Infektionsart aus. Zwischen 2017 und 2021 entwickelten sich ca. 3,8 solcher beatmungsassoziiierter Pneumonien/Infektionen der unteren Atemwege pro 1000 Beatmungstage neu auf Intensivstationen in Deutschland (12). Basierend auf knapp 7 Millionen Behandlungstagen auf Intensivstationen in Deutschland im Jahr 2020 und einer Beatmungsrate von ca. 38 % würden sich daraus mehr als 10.000 beatmungsassoziierte Pneumonien/Infektionen der unteren Atemwege pro Jahr ergeben (12).

Eine Studie zur Bedeutung von nosokomialen Infektionen, welche die europäischen Prävalenzdaten und Daten zu den Folgen von nosokomialen Infektionen aus der internationalen Literatur nutzte, identifizierte die nosokomiale Pneumonie auch als die folgenreichste Infektionsart (13). Hierfür wurden sog. DALYs (behinderungsadjustierte Lebensjahre als Summe aus vorzeitigem Tod bzw. Einbußen der Lebensqualität durch Behinderung) berechnet. Allein die nosokomiale Pneumonie verursacht in Europa demnach 169 solcher DALYs pro 100.000 Einwohner und ist damit schon für ein Drittel der durch nosokomiale Infektionen verursachten „behinderungsadjustierten Lebensjahrverluste“ verantwortlich.

4 Definition

Für die Pneumonie existieren verschiedene epidemiologische Einteilungen entsprechend ihrer Assoziation zu einem Krankenhausaufenthalt, zu einer Beatmung und zur zeitlichen Einteilung des Auftretens (Tabelle 9). Diese Unterscheidungen werden getroffen, um die wahrscheinliche Ätiologie und damit verbunden, die unterschiedlichen Aspekte hinsichtlich Prävention, Diagnostik und Therapie, besser berücksichtigen zu können. Häufig werden die HAP (hospital-acquired pneumonia; im Krankenhaus erworbene Pneumonie), die VAP (ventilator-acquired pneumonia; beatmungsassoziierte Pneumonie), die early onset (früh auftretende) und late onset (später auftretende) Pneumonie unterschieden.

Bei nosokomialen Pneumonien unter schwerer Immunsuppression gelten die Behandlungsregeln der schweren Immunsuppression. So sind bei Immunsupprimierten auch Erreger zu berücksichtigen, die sonst nicht regelhaft zu erwarten sind. Die vorliegende Leitlinie betrifft entsprechend nicht Patienten mit nosokomialen Pneumonien unter schwerer Immunsuppression.

4.1 Definition der nosokomialen Pneumonie

Von einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie (engl. hospital acquired pneumonia – HAP) spricht man im Allgemeinen, wenn die Infektion bei Aufnahme in das Krankenhaus noch nicht bestand. Zur Abgrenzung gegenüber den in das Krankenhaus mitgebrachten Pneumonien (community acquired pneumonia, CAP) wird meist zusätzlich eine Zeitgrenze zwischen Aufnahme in das Krankenhaus und dem Auftreten der ersten Infektionszeichen definiert. In den weltweit größten Surveillance-Systemen für nosokomiale Infektionen, dem National Healthcare Safety Network (NHSN) in den USA und dem Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) in Deutschland, wird eine Pneumonie als HAP definiert, wenn die ersten Infektionszeichen frühestens am 3. stationären Tag oder später auftreten. Eine Pneumonie, bei der Infektionszeichen bereits vor Aufnahme, oder an Tag 1 oder 2 bestanden, wird als mitgebrachte Pneumonie (CAP) betrachtet und gilt demnach nicht als HAP. Neben dieser über Tage definierten Zeitgrenze existiert eine ebenfalls weit verbreitete auf Stunden basierende Zeitgrenze. Bei der auf Stunden basierenden Zeitgrenze spricht man von HAP, wenn sich die Pneumonie später als 48 Stunden nach Aufnahme entwickelt. Die 48-Stunden Zeitgrenze zur Abgrenzung der mitgebrachten Pneumonie wird in der CAP-Leitlinie (AWMF S3-CAP-Leitlinie (14)) verwendet und kommt daher auch in dieser HAP-Leitlinie zur Anwendung. Eine solche pauschale Zeitgrenze berücksichtigt zwar nicht die unterschiedlichen Inkubationszeiten der verschiedenen Erreger, verspricht aber innerhalb von Surveillance-Systemen oder bei der Durchführung von Studien eine praktikable Möglichkeit der einheitlichen Datenerfassung.

Wichtig ist noch zu beachten, dass im Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine hiervon abweichende Definition für nosokomiale Infektionen existiert, welche u.a. bei der Meldepflicht für nosokomiale Infektionsausbrüche zur Anwendung kommen muss.

4.2 Definition der Ventilator-assoziierten Pneumonie

Bei der beatmungsassoziierten Pneumonie (engl. ventilator-acquired pneumonia - VAP) handelt es sich um eine Pneumonie, die sich in Folge einer maschinellen Beatmung entwickelt. Im NHSN und KISS wird eine HAP als VAP definiert, wenn vor der Pneumonie mindestens 3 Kalendertage eine maschinelle Beatmung (unterschiedliche Druckniveaus in In- und Expiration) über einen Endotrachealtubus oder ein Tracheostoma stattgefunden hat. Mindestens ein Drittel aller nosokomialen Pneumonien (HAP) sind VAP, entwickeln sich also im Verlauf während einer maschinellen Beatmung (7,15). Da sich, wie bei allen nosokomialen Infektionen, die sich im Gefolge einer Device-Anwendung entwickeln, entsprechende Präventionsmaßnahmen im Zusammenhang mit dem Device (in diesem Fall der Beatmung) ergeben, kann die Ermittlung der VAP-Häufigkeit wichtige Hinweise zur Prävention liefern. Zudem ist im Vergleich zur CAP oder der nicht beatmungsassoziierten HAP aufgrund der Ätiologie grundsätzlich mit einer höheren Morbidität und Mortalität zu rechnen. Vor allem unterscheidet sich aber das Erregerspektrum, welches für Diagnostik- und Therapieentscheidungen berücksichtigt werden muss.

4.3 Early onset and late onset nosokomiale Pneumonie

Die HAP und VAP können noch weiter in early onset und late onset unterschieden werden (16), um die das zu erwartende Erregerspektrum zu präzisieren. Zur Unterscheidung zwischen early und late onset Pneumonie

wird eine Zeitgrenze verwendet. Unterschiedliche Autoren haben zwischen >3 bis ≥7 Tagen als Grenze zwischen early und late onset verwendet, wobei der Tag 5 (< Tag 5 = early onset; ≥ Tag 5 = late onset), entweder bezogen auf den stationären Aufenthalt (HAP) oder auf den Beatmungstag (VAP) am häufigsten zur Anwendung kommt (17–19). Es handelt sich hierbei allerdings um eine Differenzierung, deren weitere Unterscheidungsmöglichkeiten (zusätzlich zur Unterscheidung CAP vs. HAP bzw. HAP vs. VAP) allein dadurch sehr begrenzt sind, dass bereits die Definitionen für CAP/HAP bzw. HAP/VAP Zeitgrenzen definieren und diese sich nur marginal durch eine 5 Tagesgrenze weiter differenzieren lassen. Early onset HAP sind somit Pneumonien, die an Tag 3 oder 4 auftreten, während late onset HAP dann alle ab Tag 5 auftretenden HAP sind. Daher wird in dieser Leitlinie auf die Unterscheidung in early onset/late onset verzichtet. Alternativ werden verschiedene Risikofaktoren für das Vorliegen von MRE definiert, zu denen die late onset HAP (≥5 Tage nach Hospitalisation) gehört.

Tabelle 9. Definition der HAP und deren Subgruppen

Begriff	Definition
Im Krankenhaus erworbene Pneumonie - HAP (engl. hospital-acquired pneumonia)	Später als 48 Stunden nach Aufnahme in ein Krankenhaus auftretende Pneumonie
Subgruppen der HAP	
Beatmungsassoziierte Pneumonie – VAP (engl. ventilator-acquired pneumonia)	Eine während einer maschinellen Beatmung über Endotrachealtubus oder Tracheostoma erworbene Pneumonie (eine Pneumonie, die sich während einer nicht-invasiven Beatmung entwickelt, zählt nicht zu den VAP)
Early onset HAP (bzw. VAP)	Eine frühestens 49 Stunden bis maximal Tag 4 nach Aufnahme in ein Krankenhaus/nach Beginn einer invasiven Beatmung auftretende HAP/VAP
Late onset HAP (bzw. VAP)	Eine ab Tag 5 nach Aufnahme in ein Krankenhaus/nach Beginn einer invasiven Beatmung auftretende HAP/VAP

4.3 Weitere Gruppen der nosokomialen Pneumonie

Es existieren weitere HAP-Subgruppen wie z.B. vHAP (die beatmungspflichtige HAP) oder die zu einer nicht invasiven Beatmung assoziierten HAP, welche in dieser Leitlinie mit zu den HAP gezählt werden. Beide Subgruppen werden im Folgenden nicht gesondert betrachtet. Abzugrenzen ist zudem die beatmungsassoziierte Tracheobronchitis (VAT), ohne Infektion des Lungenparenchyms, welche nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist.

5 Erregerspektrum und Resistenz

5.1 Erregerspektrum

Bakterien sind die häufigsten Erreger nosokomialer Pneumonien, Pilze und Viren werden bei immunkompetenten Patienten nur selten als Erreger identifiziert. Aerobe und fakultativ anaerobe gramnegative Stäbchenbakterien (Enterobacterales und *P. aeruginosa*) werden am häufigsten nachgewiesen. Bei den grampositiven Erregern dominieren *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae* (Tabelle 10).

Tabelle 10. Bakterielle Infektionserreger der nosokomialen Pneumonie

Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) oder <i>P. aeruginosa</i>
Enterobacterales (z.B.)
- <i>E. coli</i>
- <i>Klebsiella</i> spp.
- <i>Enterobacter</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>S. aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
zusätzlich bei Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) oder <i>P. aeruginosa</i>
Resistente Enterobacterales (z.B. ESBL-Bildner)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Seltener:</u>
Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Gute verfügbare Daten zum Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in Deutschland liefert das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance nosokomialer Infektionen (NRZ) (Tabelle 11).

Tabelle 11. Erregerspektrum bei nosokomialer Pneumonie (KISS 2017 - 2021) (15)

Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen nicht invasiv beatmeter (NIV) Patienten	Erregerspektrum bei Atemwegsinfektionen invasiv beatmeter (NIV) Patienten
Bakterien 55,7 %	Bakterien 79,2 %
45,2 % gramnegativ, 15,8 % grampositiv	65,5 % gramnegativ, 22 % grampositiv
3MRGN 3 %, 4MRGN 0,8 %	3MRGN 5,1 %, 4MRGN 1,6 %
Bakterien 55,7 %	Bakterien 79,2 %
- <i>S. aureus</i> 11,4 % (davon 2,5 % MRSA)	- <i>S. aureus</i> 17,1 % (davon 2,4 % MRSA)
- <i>K. pneumoniae</i> 8,5 % (davon 0,6 % 3MRGN)	- <i>K. pneumoniae</i> 11,7 % (davon 1,1 % 3MRGN)
- <i>E. coli</i> 10,5 % (davon 0,8 % 3MRGN)	- <i>E. coli</i> 13,6 % (davon 1,5 % 3MRGN)
- <i>P. aeruginosa</i> 7,8 % (davon 0,8 % 4MRGN)	- <i>P. aeruginosa</i> 13,3 % (davon 1 % 4MRGN)
- <i>E. cloacae</i> 3,6 % (davon 0,5 % 3MRGN)	- <i>E. cloacae</i> 4,9 % (davon 0,2 % 3MRGN)
Pilze 5,6 %	Pilze 5,3 %
Viren 1,2 %	Viren 0,3 %

Das KISS-Erregerspektrum und die Verteilung stehen im Einklang mit den Ergebnissen der SENTRY-Studie aus westeuropäischen Krankenhäusern (20) und den Ergebnissen des ECDC Surveillance Reports 2016 (21) (Tabelle 12).

Tabelle 12. Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in verschiedenen geographischen Regionen

Erreger	SENTRY 2016-2019			NRZ 2017-2021	ECDC ICU 2018	
	West-Europa	USA	Ost-Europa	VAP	Deutschland	Europa
<i>S. aureus</i>	20,1 %	27,3 %	9,1 %	17,14 %	19,8 %	17,8 %
<i>Klebsiella</i> spp.	---	---	---	17,7 %	19,5 %	16,1 %
<i>K. pneumoniae</i>	9,2 %	8,1 %	19,3 %	11,7 %	---	---
<i>E. coli</i>	12,7 %	6,4 %	6,1 %	13,6 %	16,5 %	13,3 %
<i>S. marcescens</i>	4,3 %	4,3 %	2,3 %	---	---	---
<i>P. aeruginosa</i>	20,6 %	24,3 %	27,2 %	13,3 %	15,4 %	20,8 %
<i>Enterobacter</i> spp.	5,5 %	3,9 %	2,9 %	9,09 %	9,4 %	10,3 %
<i>E. cloacae</i>	---	---	---	---	---	---
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,9 %	2,8 %	19 %	---	1,5 %	4,1 %
<i>S. maltophilia</i>	3,2 %	4,7 %	3,9	---	3,8 %	4,5 %
<i>H. influenzae</i>	2,4 %	3 %	----	---	3 %	4,2 %
<i>S. pneumoniae</i>	---	1,8 %	1 %	---	---	---

Die Prävalenz und die Rangfolge der Pneumonie-Erreger sind in den verschiedenen geographischen Regionen unterschiedlich (22). Das Erregerspektrum der Beatmungs-assoziierten Pneumonie (VAP) unterscheidet sich nicht signifikant von dem der nicht invasiv beatmeten Pneumonie (HAP). Die sechs wichtigsten Erreger sind in HAP und VAP identisch. Enterobacterales, *P. aeruginosa* und *Acinetobacter* spp. waren bei der Beatmungs-assoziierten Pneumonie häufiger nachweisbar. Pneumonie-Fälle, die durch *P. aeruginosa* bedingt waren, zeigten ein längeres Intervall zwischen Aufnahme auf die Intensivstation und Diagnose der Pneumonie im Vergleich zu den Fällen, die durch andere Erreger hervorgerufen wurden (13 vs. 9 Tage). *S. aureus* war sowohl für die HAP als auch für die VAP ätiologisch bedeutsam (15,23,24).

Die Infektionen sind häufig monobakteriell, allerdings kommen polymikrobielle Infektionen durchaus vor (z. B. 32 % (22), 16 % (25), 20,5 - 24,5 % (24)). Am häufigsten war eine Infektion mit zwei Erregern, vor allem bei der VAP. In einer neueren Studie von Zilberberg et al. (26) lag die Infektionsrate mit mehr als zwei Erregern zwischen 11,7 und 17,8 % (NIV-HAP 11,7 %, INV-HAP 15,2 %, VAP 17,8 %), Infektionen mit mehr als drei Erregern waren selten (NIV-HAP 1,3 %, INV-HAP 1,5 %, VAP 1,9 %). Die polymikrobielle Ätiologie hatte keinen Einfluss auf die Prognose und den Krankheitsverlauf der Pneumonie.

Viren Neuere Studien zeigen, dass ein relevanter Anteil der nosokomialen Pneumonien durch Viren verursacht wird, diese machten in einigen Untersuchungen bis zu 30 % der Fälle aus (27,28). Virale nosokomiale Pneumonien kommen vor allem bei immunsupprimierten Patienten vor, können jedoch selten auch bei immunkompetenten Patienten eine Rolle spielen. Wichtige Erreger sind Influenza, Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV) und SARS-CoV-2. Eine bakterielle Ko-Infektion ist ein gut definierter Risikofaktor für ein schlechteres Outcome. Die virale Ätiologie kann je nach Lebensalter, Saisonalität, geografischem Umfeld und Immunstatus variieren.

Candida spp. werden unter Antibiotikatherapie, insbesondere unter einer Therapie mit Breitspektrumantibiotika, selektiert und daher regelmäßig in 30 - 50 % der Fälle, je nach Beatmungsdauer, bei intubierten Intensivpatienten nachgewiesen (29). Sie spielen als Erreger einer nosokomialen Pneumonie keine Rolle und sollten bei Nachweis in Atemwegssekreten, unabhängig von der nachgewiesenen Spezies, keinesfalls als Indikation für eine Antimykotika-Therapie angesehen werden (30).

Aspergillus spp., in der Regel *A. fumigatus*, sind als Erreger einer nosokomialen Pneumonie bei immunkompetenten Patienten selten. Als Risikofaktoren auch bei nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten gelten Leberzirrhose, Neutropenie, langfristige Therapie mit Steroiden (> 4 Wochen > 20 mg Prednisolon oder Äquivalent), COPD oder rheumatologische Grunderkrankungen.

Ein weiterer Risikofaktor für eine Invasiv pulmonale Aspergillose (IPA) ist die Influenza (31). Erste Fälle der IPA bei Immunsupprimierten wurden 1952 beschrieben (32), Fälle bei zuvor gesunden Patienten wurden 1985 veröffentlicht (33). Während der Grippewelle 2018 war ein signifikanter Anstieg von IPA zu beobachten. In einer Studie aus Belgien und den Niederlanden wurde bei 432 Patienten mit Influenza auf Intensivstationen bei 19 % eine influenzaassoziierte invasive Aspergillose beobachtet. Auffällig war eine hohe Letalität (51 % bei Immunsupprimierten, 28 % bei Patienten ohne Immunsuppression). 86 % hatten eine Influenza A und 14 % eine Influenza B; 25 % der Aspergillus-positiven Patienten waren vor der Grippe immunkompetent und hatten keine Vorerkrankungen (34).

Aufgrund der hohen Letalität sollten Aspergillen bei Risikopatienten berücksichtigt werden, eine zuverlässige Diagnostik muss angestrebt werden. Auch bei schwerer SARS-CoV-2-Erkrankung gehört die Covid-19-assoziierte pulmonale Aspergillose (CAPA) zu den Komplikationen der Erkrankung. Sie kommt vor allem bei Patienten auf Intensivstationen vor und wird i. d. R. von *A. fumigatus*, seltener von *A. flavus* verursacht. Die hohe Letalität (in Fallserien und Fallberichten bis 67 %) von CAPA macht eine schnelle und zielführende Diagnostik notwendig (35).

Bakterien der normalen Schleimhautflora der oberen Luftwege (Tabelle 13) haben als Pneumonie-Erreger keine Bedeutung, auch wenn sie in größerer Menge in einem invasiv gewonnenen Atemwegsmaterial nachgewiesen werden.

Tabelle 13. Bakterien und Pilze der oropharyngealen Standortflora ohne Relevanz bei nosokomialer Pneumonie.

Apathogene <i>Corynebacterium</i> spp.
Enterokokken (<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>)
Koagulase-negative Staphylokokken
Alpha-hämolisierende (vergrünende) Streptokokken
Apathogene <i>Neisseria</i> spp.
<i>Candida</i> spp.

1. Best practice Statement	
	Die Diagnostik von Mikroorganismen der oropharyngealen Standortflora sollte auf Genusebene (Bakterien) bzw. Speziesesebene (Hefepilze) beschränkt werden. Auf eine Resistenzbestimmung soll verzichtet werden, um Fehltherapien zu vermeiden.

5.2 Risikofaktoren für eine nosokomiale Pneumonie mit multiresistenten Erregern

Wie sollte das Risiko einer nosokomialen Pneumonie in der kalkulierten Therapie eingeschätzt werden?	
1. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Für das Management und die initiale, kalkulierte antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie soll zwischen Patienten mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> unterschieden werden (siehe Tabelle 14).</p> <p>Das Erregerspektrum und die Resistenzsituation der jeweiligen Station/Einrichtung soll in Abständen von 6-12 Monaten erhoben und dargestellt sowie diese Daten für Entscheidungen zur kalkulierten Antibiotikatherapie herangezogen werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p>
	Starker Konsens

Die Häufigkeit von Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) hängt von Risikofaktoren ab (Tabelle 14). Diese sind für die kalkulierte Antibiotikatherapie von zentraler Bedeutung. Eine Vielzahl von Studien sowie eine Metaanalyse (36) haben sich mit der Bedeutung einzelner Risikofaktoren für den Nachweis von MRE vorwiegend bei VAP beschäftigt. Die Ergebnisse sind aber nicht immer durch multivariate Analysen gesichert.

Tabelle 14. Therapierelevante Risikofaktoren für multiresistente Infektionserreger bei der HAP

Antimikrobielle Therapie (>24h) in den letzten 30 Tagen
Hospitalisierung ≥ 5 Tage vor Krankheitsbeginn
Kolonisation durch gramnegative MRE oder MRSA *
Septischer Schock
ARDS
Hämodialyse
Medizinische Versorgung in einem Hochprävalenzland für gramnegative MRE und MRSA innerhalb der letzten 12 Monate
Zusätzliche Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i>
Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
Bekannte Kolonisation durch <i>P. aeruginosa</i>

*Die Mehrzahl der Patienten mit einer derartigen Kolonisation werden keine HAP/VAP durch diese Erreger aufweisen

Als wichtigster Risikofaktor für MRE bei der VAP wurde eine vorausgegangene intravenöse antimikrobielle Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor Pneumoniebeginn identifiziert (17,37,38). Trouillet et al. untersuchten 135 ITS-Patienten mit VAP und unterschiedlicher Beatmungsdauer von < 7 Tage vs. > 7 Tage, jeweils mit vorheriger bzw. ohne intravenöse Antibiotikagabe. Von diesen Patienten waren 77 (57 %) mit potentiell resistenten Bakterien infiziert, am höchsten war die Besiedelungsrate bei Patienten mit Antibiotikatherapie (17). Die Multivariatanalyse ergab als höchstes MRE-Risiko die vorhergegangene Antibiotikatherapie (OR 13,5) und die Beatmungsdauer von > 7 Tagen (OR 6,0). Auch in der Studie von Depuydt et al. ergab die multivariate Analyse das höchste MRE-Risiko für Patienten, die vor der Pneumonie mit zwei verschiedenen Antibiotikaklassen therapiert worden waren (37). In einer Metaanalyse war die vorausgegangene intravenöse Antibiotikatherapie mit dem höchsten MRE-Risiko bei VAP assoziiert (OR 12,3 für MRE-VAP; OR 5,17 für MRE-HAP) (38). Bei der Antibiotikatherapie handelte es sich um Breitspektrum-Antibiotika.

Die Daten für die nicht ventilierte HAP sind spärlich (39,40). Seligman et al. untersuchten nicht beatmete Risikopatienten mit HAP (z. B. COPD, chron. Niereninsuffizienz, kongestive Herzerkrankung) (39). Von 140 Patienten waren 42 % mit MRE infiziert (MRSA [64 %], *Enterobacter* spp. [13,6 %], *Klebsiella* spp. [12 %]). Die multivariate Analyse der Risikofaktoren für MRE ergab nur eine Antibiotikatherapie mit Breitspektrumantibiotika innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Pneumonie ($p = 0,001$). Leroy et al. untersuchten Patienten mit HAP und VAP auf Risiken für MRE: 90 Patienten hatten vor Pneumoniebeginn intravenös Antibiotika bekommen (≤ 1 Monat). Bei diesen Patienten konnten in 61,5 % der Fälle "potentiell resistente Bakterien" (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, MRSA) und in 30,3 % der Fälle resistente Bakterien nachgewiesen werden, im Vergleich zu 17,8 % und 6,7 % bei Patienten ohne vorherige Antibiotikatherapie (40).

In einigen Studien war der Schweregrad der Erkrankung (septischer Schock, akute Organdysfunktion, ARDS) lediglich univariat mit dem Nachweis von MRE bei VAP assoziiert (17,37). Es wird dennoch vornehmlich aus prognostischen Gründen empfohlen, Patienten mit Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion eine Initialtherapie, die potentielle MRE erfasst, zukommen zu lassen.

Eine vorbestehende Kolonisation mit MRE oder eine hohe lokale Rate an MRE, regional oder in Kliniken, ist ein weiterer Risikofaktor für Pneumonien mit MRE. Nach Pilmis et al. waren auf Intensivstationen 5 - 25 % Träger von ESBL-positiven Enterobacterales; 5 - 20 % der mit ESBL besiedelten Patienten entwickelten eine Pneumonie durch ESBL-Bildner (VAP) (41). In einer weiteren Studie konnte Goulenok et al. zeigen, dass von Patienten mit bekannter ESBL-Bildner-Kolonisation ca. 10 % eine ESBL-Bildner-Infektion entwickeln (42).

Goodman et al. beschrieben fünf Risikofaktoren für eine Bakteriämie durch ESBL-Bildner: ESBL-Bildner-Kolonisation, liegende Dauerkatheter, Lebensalter ≥ 43 Jahre, Aufenthalt in einer Klinik mit hohem MRE-Anteil, vorausgegangene Antibiotikatherapie ≥ 6 Tage (Breitspektrumantibiotika) in den letzten sechs Monaten (43).

Barbier und Mitarbeiter ermittelten eine VAP-Rate von 3 % unter 318 ESBL-Bildner-positiven Patienten (44).

Razazi et al. fanden bei 10-27 % der MRE-Träger auf Intensivstation eine Infektion, von den ESBL-Bildner-Trägern entwickelten 13 % eine Pneumonie, aber nur die Hälfte eine Pneumonie durch ESBL-Bildner (45). Als Risikofaktoren für die Pneumonie durch ESBL-Bildner wurden ein hoher SAPS-II-Score bei Aufnahme und die Kolonisation mit Enterobacterales (nicht *E. coli*) identifiziert.

In einer Studie von Carbone et al. lagen die positiv prädiktiven Werte (PPV) ESBL-Bildner-positiver Rektumabstriche als Prädiktoren für die potenzielle respiratorische Besiedlung bei Entnahme von ≤ 5 Tagen nach Aufnahme bei 14,5 % und bei Entnahme später als fünf Tage bei 34,4 %. Die negativ prädiktiven Werte (NPV) lagen bei 99,2 % und 93,4 % (46). Bruyère et al. screenen beatmete Patienten bei Aufnahme, dann wöchentlich, auf ESBL-positive Bakterien (Rektumabstriche) als Prädiktoren für eine potenzielle VAP. Von 587 Patienten mit V. a. VAP waren 40 (6,8 %) vor Pneumoniebeginn mit ESBL-positiven Enterobacterales besiedelt und 20 Patienten (3,4 %) entwickelten eine VAP (47). Der positiv prädiktive Wert (PPW) lag bei 41,5 %, der negative (NPW) bei 99,4 %. In einer systematischen Übersichtsarbeit werden positiv prädiktive Werte zwischen 3,2 % und 25,7 % angegeben, wobei in den zugrundeliegenden Studien v.a. die Bakteriämie durch ESBL-Bildner unabhängig vom Fokus erfasst wurde und die Studien einen wesentlichen Anteil an immunsupprimierten Patienten enthielten (48).

In einem systematischen Review wurden als Risikofaktoren für Infektionen durch Carbapenem-resistente Gramnegative Erreger – *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, andere Enterobacterales – die Kolonisation im Respirationstrakt, aber auch im Rektum, eine vorherige Antibiotikatherapie, insbesondere eine Carbapenem-Therapie sowie ein (längerer) Aufenthalt auf einer Intensivstation identifiziert (49).

Als spezifischer Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien durch *P. aeruginosa* wurde neben einer nachgewiesenen chronischen Atemwegsinfektion (49,50) das Vorliegen schwerer struktureller Lungenerkrankungen (schwere COPD, Bronchiektasen) identifiziert (51,52). In einer prospektiven Studie war darüber hinaus der Intensivaufenthalt von mehr als 29 Tagen ein Hauptrisikofaktor (53).

Bei Nachweis einer MRSA-Kolonisation betrug der positiv prädiktive Wert für eine MRSA-Pneumonie in Studien zwischen 18 % und 35 % (54–56); 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 (57).

Somit kann eine Kolonisation mit MRSA und gramnegativen MRE als Risikofaktor für Infektionen bzw. Pneumonien mit MRE angesehen werden. 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.

Die Gewichtung dieser Faktoren ist nicht exakt quantifizierbar. In einer spanischen Studie mit 216 Patienten mit ITS-assoziiierter Pneumonie hatten 91 % mindestens einen Risikofaktor für MRE, aber eine Pneumonie mit MRE trat nur bei 34 % auf (58). Das Risiko hängt von der Suszeptibilität des Patienten, der Dauer und Intensität der Einwirkung einzelner Risikofaktoren, dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren sowie der lokalen Erreger-Epidemiologie (Wahrscheinlichkeit der Akquisition von MRE aus der Umgebung im Krankenhaus) ab.

In der europäischen Leitlinie werden als Risikofaktoren für MRE vor allem schwerwiegende Erkrankungen wie z. B. septischer Schock, ARDS und eine hohe lokale Rate an MRE (> 25 %) sowie individuelle Risiken betont (59).

Einerseits unterscheidet sich das Erregerspektrum in den Studien in geografischer Abhängigkeit (Tabelle 11, Tabelle 12), andererseits gibt es Differenzen in der Antibiotika-Empfindlichkeit zwischen Regionen und Zentren (20,60). Mithin ist es nicht möglich, aus publizierten Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit Rückschlüsse auf die lokale Situation zu ziehen. Aus diesem Grunde sollen lokale Empfindlichkeitsdaten zur Therapieplanung

herangezogen werden (61). Die Erhebung erfolgt idealerweise bezogen auf die bei HAP nachgewiesenen Erreger, mindestens aber auf solche, die in Atemwegsmaterialien nachgewiesen wurden.

6 Diagnostik

6.1 Klinische Diagnose der nosokomialen Pneumonie

Wie wird eine HAP klinisch diagnostiziert und welche Differenzialdiagnosen sind zu beachten?	
2. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Therapierelevant ist bereits die Verdachtsdiagnose einer HAP, diese soll gestellt werden bei neuem, persistierendem oder progredientem Infiltrat in der Thorax-Röntgenaufnahme in Kombination mit 2 von 3 weiteren Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leukozyten > 10 000 oder < 4000 /μl, - Fieber > 38,3 °C, - purulentes Sekret. <p><i>Starke Empfehlung</i></p> <p>Differenzialdiagnostisch sollten u.a. Atelektasen (Sekretverlegung), Herzinsuffizienz/Überwässerung, Lungenarterienembolien, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine organisierende Pneumonie (OP) und das ARDS abgegrenzt werden.</p> <p><i>Schwache Empfehlung</i></p>
	Starker Konsens

Die klinische Diagnose einer HAP ist schwierig. Es gibt keine allgemein akzeptierten Kriterien auf der Basis randomisierter Studien, sondern lediglich prospektive Kohortenanalysen. Die Inzidenz der VAP variiert stark in Abhängigkeit von den eingesetzten Diagnosekriterien (62). Therapierelevant ist die klinisch zu stellende Verdachtsdiagnose einer HAP.

Die in der 1. Empfehlung genannten Kriterien von Johanson et al. (Infiltrat in Kombination mit 2-3 weiteren Kriterien) werden in den meisten Leitlinien verwendet und sind in einer prospektiven Kohortenanalyse an 25 verstorbenen beatmeten Patienten validiert worden (36,63). In dieser lag die histologisch überprüfte Sensitivität bei 69 % und die Spezifität bei 75 % (64). Fagon et al. konnte 1993 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 wurde (65). In allen Studien liegen Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien bei ca. 70 %, sodass 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 (66) und im klinischen Alltag etwa 1/3 der Patienten, die als V. a. HAP diagnostiziert werden, die oben beschriebenen radiologischen Veränderungen (Infiltrate) objektiv nicht erfüllen (67,68). Der Einsatz mikrobiologischer Kriterien zur Diagnose einer HAP verbessert die Sensitivität und Spezifität (64).

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 %, $p = 0,046$) (69).

Insbesondere bei schwerer HAP sollten die klinischen Kriterien der Sepsis beachtet werden (70). 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.

Welche Rolle spielen Scores in der Risikobeurteilung der HAP?	
3. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Bei der klinischen Diagnose der HAP sollen</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle Patienten auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden. - außerhalb der Intensivstation mindestens die Bestimmung der Vitalparameter unter Verwendung der qSOFA-Kriterien und der Sauerstoffsättigung erfolgen. - auf Intensivstationen Sepsis-Scores wie der „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA) Score zur Risikoprädiktion angewandt werden. <p><i>Starke Empfehlung</i></p>
	Starker Konsens

Die Letalität von Patienten mit HAP ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Prognostisch negative Einzelfaktoren sind eine initiale Bakteriämie und die Schwere der akuten Lungenschädigung. Alle Patienten sollen zudem auf das Vorliegen einer Sepsis evaluiert werden (70). Als Screeningscore außerhalb der Intensivstation wurde dafür der qSOFA-Score evaluiert (systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg, Atemfrequenz ≥ 22 /min, Bewusstseinsstörung; ≥ 2 Kriterien sprechen für das Vorliegen einer Sepsis) (70,71). 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 (SOFA, MODS, SAPS, APACHE-II) (71–74). 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 ≥ 2 Punkte) empfohlen (70). Der quick SOFA-Score sollte auf der Intensivstation nicht verwendet werden (71).

In einer aktuellen Metaanalyse verschiedener Scores zur Letalitätsprädiktion bei VAP zeigte sich kein Vorteil diverser VAP-spezifischer Scores, die beste Datenlage existiert zu den etablierten Scores APACHE-II, SAPS und SOFA (74).

6.2 Biomarker

Welche Rolle spielen Biomarker für die Diagnose der HAP und die Diagnose der Sepsis im Rahmen der HAP?	
4. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Die Diagnose der HAP beruht auf klinischen, radiologischen und ggf. mikrobiologischen Kriterien, ausreichende Evidenz für eine zusätzliche unabhängige diagnostische Aussagekraft von Biomarkern liegt nicht vor.</p> <p>Die Bestimmung eines Entzündungsparameters (C-reaktives Protein (CRP) oder Procalcitonin (PCT)) sollte bei Diagnose erfolgen, um eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen.</p> <p><i>Schwache Empfehlung</i></p>

	<p>Bei Verdacht auf eine Sepsis im Rahmen der HAP sollen die Laborparameter zur Bestimmung des SOFA-Scores (Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin) sowie Laktat ermittelt werden.</p> <p>Bei Komorbiditäten sind bedarfsgerecht Laborparameter zur Überprüfung der entsprechenden Organfunktion notwendig. Zu Biomarkern bei HAP durch SARS-CoV-2 wird auf die entsprechende Leitlinie zu COVID-19 verwiesen.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p>
	Starker Konsens

Eine Reihe von Biomarkern sind in der Diagnostik der VAP evaluiert worden, keiner dieser Biomarker hat bisher eine gegenüber der konventionellen mikrobiologischen Diagnostik eigenständige und überlegene Bedeutung erlangen können. Alle Biomarker unterliegen denselben Schwierigkeiten der Evaluation wie konventionelle Methoden (fehlender Goldstandard!) (75). Vor diagnostischer Implementierung sind randomisierte Interventionsstudien zu fordern. Allerdings konnte in einer aktuellen randomisierten multizentrischen Studie mithilfe einer Biomarker-gelenkten initialen diagnostischen Strategie (IL8 und IL1 β aus BALF) der klinische Endpunkt des Antibiotikaverbrauchs bei V.a. VAP nicht modifiziert werden (76). Dagegen sind CRP (77–79) und Procalcitonin (PCT) (80,81) im Klinikalltag etablierte und bei V.a. Pneumonie breit eingesetzte Biomarker der akuten Entzündungsreaktion (82). Ein zum aktuellen diagnostischen Algorithmus relevanter Zusatznutzen konnte jedoch bisher für keinen der beiden Parameter etabliert werden (83–85), da ihre Sensitivität und Spezifität eingeschränkt sind und Interventionsstudien mit klinischem Endpunkt fehlen. Beide Parameter sind jedoch im Kontext mit der klinischen Gesamtsituation im Verlauf zur Evaluation des Therapieansprechens geeignet (83,86–88) und die Kinetik von PCT kann auch zur Bestimmung der Therapiedauer verwendet werden (siehe E22) (247).

Für die Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organdysfunktion bei HAP ist auf Basis der aktuellen Sepsis-Leitliniendefinition ein Anstieg des SOFA Score um ≥ 2 Punkte zu verwenden (70,89), was die Bestimmung der hierfür erforderlichen Laborparameter Thrombozyten, Kreatinin und Bilirubin begründet. Bei Patienten mit akuter Organdysfunktion und Schock im Rahmen einer Sepsis ist der initiale Laktatwert mit der Prognose assoziiert (90,91). Eine Laktatbestimmung wird von der aktuellen Sepsis-Leitlinie als prognostischer Marker und bei einem Wert von 2 mmol/l als ein diagnostisches Kriterium des septischen Schocks auf der Intensivstation empfohlen (70,89). Metaanalysen randomisierter Studien zeigten darüber hinaus eine Prognoseverbesserung bei Steuerung der initialen Volumengabe mittels serieller Laktatbestimmung bei Patienten mit Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion (92,93). Eine Laktatmessung wird daher bei allen Patienten mit akuter Organdysfunktion im Rahmen der HAP aus prognostischen Gründen und zur Steuerung des Volumenmanagements empfohlen.

Darüber hinaus ist in Analogie zur CAP die klinisch angepasste Evaluation einer akuten Organdysfunktion unter Einschluss spezifischer Laborparameter insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten (z.B. kardial, pulmonal, hepatisch, renal, Diabetes mellitus) notwendig, da die Pneumonie zur Dekompensation bestehender Grunderkrankungen führen kann (14).

Bei Pneumonie durch SARS-CoV-2 sind verschiedene Biomarker wie CRP, LDH, Ferritin, Transaminasen, Lymphozyten und D-Dimere mit der Prognose im Krankenhaus assoziiert; wichtigster prognostischer Marker ist jedoch die akute respiratorische Insuffizienz (94). Bei differentialdiagnostischen Unsicherheiten und erhöhten D-Dimeren sollte großzügig eine Angio-CT des Thorax durchgeführt werden (94). Zu aktuellen Empfehlungen wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (94).

6.3 Mikrobiologische Diagnostik

6.3.1 Bakteriologische Diagnostik

Welche konventionellen mikrobiologischen Untersuchungen sollten aus respiratorischen Materialien durchgeführt werden?	
5. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Blutkulturen sollen im Rahmen der Diagnostik der HAP entnommen werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p> <p>Mindestens semiquantitative Kulturen sollen aus qualitativ hochwertigen unteren Atemwegsmaterialien wie tracheobronchialen Aspirat (TBAS) oder bronchoalveolärer Lavage (BALF) angelegt werden. Die resultierenden Erregerzahlen haben orientierenden Wert und sind nicht als unabhängige Prädiktoren des Vorliegens einer Pneumonie zu betrachten, sondern vielmehr im klinischen Kontext zu interpretieren.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p> <p>Darüber hinaus sollte eine Ausstrichdiagnostik zur Validierung der Probe erfolgen. Die Ergebnisse eines Grampräparats haben keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der später isolierten Bakterien-Spezies. Dagegen hat ein negatives Grampräparat bei nicht mit Antibiotika vorbehandelten Patienten einen hohen negativen prädiktiven Wert.</p> <p><i>Schwache Empfehlung</i></p> <p>Im Falle einer geringen Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine Pneumonie kann ein negatives Grampräparat bei nicht vorbehandelten Patienten den Verzicht auf eine antimikrobielle Therapie stützen.</p> <p><i>Empfehlung offen</i></p>
	Starker Konsens

Bei HAP nicht beatmeter Patienten werden insgesamt in 9,3 %, bei *S. pneumoniae*-Infektionen in 11,4 % positive Blutkulturen gefunden (95). Bei VAP liegt eine Studie bei 162 Patienten vor (96). Blutkulturen waren in insgesamt 27 Fällen (16 %) positiv, wobei dies deutlich häufiger der Fall war, wenn die BALF ebenfalls positiv war (22/90 gegen 5/72 Fälle). Allerdings waren Erreger 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 Pneumonie-Erregers; eine Assoziation mit der Schwere der Erkrankung konnte nicht verifiziert werden. Die Blutkultur bleibt 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 Sepsis-Leitlinie verwiesen (89).

Die Detektion einer Pneumonie mit *Legionella* spp. ist bei Verwendung kultureller Techniken langwierig. Bei HAP nicht beatmeter Patienten gehörte *L. pneumophila* in einer Studie nach *S. pneumoniae* zu den häufiger nachgewiesenen Erregern (95). Demgegenüber spielt dieser Erreger bei Patienten, die bereits invasiv beatmet sind, eine untergeordnete Rolle (97). Der Urin-Antigentest selbst hat eine sehr hohe Spezifität von > 99 %, jedoch eine vergleichsweise niedrige Sensitivität (74 %) (98). Dabei bestehen zwischen den kommerziell verfügbaren Tests deutliche Unterschiede hinsichtlich der Sensitivität insbesondere bei Isolat, die nicht zur Serogruppe 1 der Spezies *L. pneumophila* gehören (99). Ein negativer Legionellen-Antigentest schließt eine Legionellen-Infektion daher nicht aus. Bei fortbestehendem Verdacht sollte eine weiterführende Diagnostik mittels Kultur und der PCR aus bronchoalveolärer Lavage durchgeführt werden.

Pneumokokken sind bei 5,1 % nosokomialer Pneumonien (10,3 % bei early onset Pneumonie, 3,3 % bei late onset Pneumonie) in respiratorischen Materialien kulturell nachweisbar (100). Über die Aussagekraft eines Antigen-Nachweises im Urin bei der HAP liegen wenig Daten vor (100).

Zur Diagnostik der HAP liegen zahlreiche Untersuchungen vor. 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 ergeben ein zusätzliches Kriterium für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pneumonie.
2. Nicht-kulturelle 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.

Die Untersuchungen bei Verdacht auf HAP werden wie folgt bewertet:

Färbungen

Es sollte die Qualität des TBAS bzw. der BALF validiert werden. Mehr als 25 polymorphkernige Granulozyten sowie weniger als 10 Plattenepithelien pro Blickfeld sprechen für ein Material, das repräsentativ für die tiefen Atemwege ist. In einer Studie (101) mit 200 HAP-Patienten von sechs Intensivstationen in Spanien wurde die Aussagekraft nicht-invasiver (Sputum und endotracheales Aspirat) und invasiver (Lavage oder bronchoskopisches Aspirat) Materialien miteinander verglichen. Ein Erregernachweis gelang häufiger (56 % vs. 39 %, $p=0,018$) in der Gruppe mit invasiver Diagnostik, was häufiger zu einer Deeskalation bei der Therapie führte.

Aus differenzialdiagnostischen Erwägungen kann ein Zytozentrifugenpräparat der BAL-Flüssigkeit (BALF) nach Giemsa gefärbt werden, um eine Differenzialzytologie auf der Basis von 300 ausgezählten Zellen zu erhalten.

Darüber hinaus sollte eine Gramfärbung 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 mit Antibiotika vorbehandelten Patienten gegen eine bakterielle VAP (102,103). In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass der Nachweis grampositiver Haufenkokken in respiratorischen Materialien von Patienten mit VAP eine Sensitivität von 68 % (49-83 %) und eine Spezifität von 95 % (86-98 %) für einen kulturellen Nachweis von *S. aureus* zeigte (104). In Szenarien mit einer Prävalenz von 5-20% war zwar der positive Vorhersagewert mit 62 % eher niedrig, der negative Vorhersagewert mit 95 % allerdings hoch.

In einer randomisierten Multi-Center-Studie (105) mit 206 Intensivpatienten mit VAP in Japan wurde der klinische Erfolg einer Therapie, die sich an Ergebnissen einer Gram-Färbung orientierte mit einer Leitlinien-orientierten Therapie verglichen. Die klinische Erfolgsrate war bei beiden Gruppen nahezu identisch (76,7 % vs. 71,8 %), es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit, der Anzahl beatmungsfreier Tage oder bei Nebenwirkungen. Allerdings kam es bei der Gram-Präparat-orientierten Gruppe zu einer Reduktion von Substanzen mit Wirkung gegen *P. aeruginosa* und MRSA (38,8 %).

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 antimikrobiell 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) (106). 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 3 Verdünnungsstufen angelegt (1:10, 1:1000, 1:10 000). Alternativ kann eine semiquantitative Aufarbeitung mit nur 2 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 (107). So finden sich im Sputum etwa 10^5 bis 10^6 koloniebildende Einheiten (KBE)/ml. 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

Die Erregerzahlen beziehen sich in den meisten Arbeiten auf unterscheidbare bakterielle Spezies.

Schließlich ist zu berücksichtigen, dass im Falle einer vorbestehenden antibiotischen Therapie die Sensitivität deutlich niedriger ist (108).

Die quantitative Kultur erlaubt eine bessere Abschätzung der Relevanz bakterieller Isolate.

Wird der Einsatz von Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf nosokomiale Pneumonie empfohlen?		
6. Empfehlung		
Evidenz basiert	Der regelhafte Einsatz von bakteriellen Multiplex-PCR-Systemen bei Patienten mit Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie kann nicht empfohlen werden. <i>Empfehlung offen, Empfehlungsgrad 0</i>	
	Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ (109–111) Starker Konsens	Sterblichkeit Antibiotikage Zeit bis zur Deeskalation

Inwieweit neue, molekulare Techniken, die einen gleichzeitigen Erregernachweis und die Detektion einiger Resistenzgene erlauben, die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen können, bleibt abzuwarten.

Derzeit sind zwei gut untersuchte Multiplex-PCR-Systeme zum Nachweis von bakteriellen Pneumonieerregern (inklusive Legionellen, Mykoplasmen, Chlamydien, *Pneumocystis jirovecii*) und einigen Resistenzgenen kommerziell erhältlich (BioFire FilmArray Pneumonia (bioMerieux), Unyvero Pneumonia Pannel (Curetis)). Das

Unyvero-Pannel umfasst 20 Bakterien und *Pneumocystis jirovecii* sowie 16 Resistenzgene, der FilmArray 18 Bakterien und 8 Resistenzgene sowie 9 Viren.

Einige retrospektive Studien mit nur wenigen (< 100) HAP-Patienten sind publiziert. In einer aktuellen Studie (112) wurden beide Systeme anhand von 6523 tiefen respiratorischen Materialien von 15 Krankenhäusern verglichen. Es konnten signifikant mehr Erregernachweise erbracht werden als durch die Kultur (Unyvero 60,4 %, FilmArray 74,2 % vs. Kultur 44,2 %). Für typische HAP/VAP-Pathogene betrug die Sensitivität und Spezifität vom FilmArray 91,7 % bis 100 % und 87,5 % bis 99,5 %, für Unyvero 50 % bis 100 % und 89,4 % bis 99 %. Der Nachweis von Resistenzgenen scheint mit einer Fehlerquote zwischen 20 und 30 % nicht sicher zu sein (113).

Bislang liegen nur wenige Studien vor, die die klinischen Konsequenzen der molekularbiologischen Diagnostik hinsichtlich z.B. Antibiotikaverbrauch, Beatmungs-/Liededauer und Letalität prospektiv untersucht haben. In einer monozentrischen, prospektiven Studie wurde bei 605 unselektierten nicht-intubierten Patienten mit radiologisch diagnostizierter Pneumonie die Frage untersucht, ob die Ergebnisse des Curetis unyvero P50 assay aus BALF einen Einfluss auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes und auf den Einsatz von Antibiotika haben. 54 % der Patienten waren immunsupprimiert, die meisten davon mit Zustand nach Lungentransplantation. Zwar war die Nachweishäufigkeit der molekularbiologischen Methode deutlich höher als die der kulturellen Analyse (82 % vs. 56 %, insbesondere *H. influenzae*, *A. baumannii*), dennoch hatten die molekularbiologischen Ergebnisse keinen Einfluss auf die Länge des Krankenhausaufenthaltes und die Gabe (Dauer und Anzahl) von Antibiotika. Immunkompetente Patienten hatten häufiger positive Resultate in der Molekularbiologie und Kultur als immuninkompetente. Insgesamt zeigte die molekularbiologische Methode eine Sensitivität von 81,3 % und eine Spezifität von 86,9 % (Referenz: Kultur) (111).

Die Daten einer großen multizentrischen, randomisierten Studie, die den Einfluss der Ergebnisse des FilmArrays auf den klinischen Verlauf der Patienten zeigen soll, sind bislang nicht publiziert (114).

Obwohl molekularbiologische Befunde innerhalb von wenigen Stunden vorliegen, sind Transportzeiten zum Labor, Möglichkeit der taggleichen Abarbeitung und Analyse der Resultate Faktoren, die dazu führen, dass nicht selten kulturelle Ergebnisse vor molekularbiologischen Daten auf Station vorliegen. Auf Basis von drei randomisierten Studien mit nicht unerheblichen methodischen Schwächen kann der Schluss gezogen werden, dass der Einsatz von Multiplex-PCR-Methoden nicht zu einer Reduktion der Letalität führt. Ob der Einsatz dieser Methoden zu einer Reduktion der Therapiedauer oder der Zeit bis zur Deeskalation führt, lässt sich derzeit nicht sagen.

6.3.2 Mykologische Diagnostik

Bei welchen Patienten sollte eine Diagnostik auf <i>Aspergillus</i> durchgeführt werden?	
7. Empfehlung	
Evidenz-basiert	<p>Auch bei nicht schwergradig immunsupprimierten Patienten mit HAP auf der ITS und Risikofaktoren für eine invasiv pulmonale Aspergillose (IPA) (Steroidtherapie, COPD, Leberzirrhose, Malnutrition, Verbrennungen, Diabetes, schwere Influenza- oder COVID-19 Infektion) soll bei Verdacht auf eine IPA eine rasche und gezielte Diagnostik auf <i>Aspergillus</i> erfolgen.</p> <p>Für den <i>Aspergillus</i> Nachweis soll mindestens ein Antigentest auf Galaktomannan (GM) (Grenzwert\geq1.0) aus bronchoalveolärer Lavage und ggf. ergänzende mikrobiologische Verfahren durchgeführt werden.</p>

	Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A	
	Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ (115–119) Starker Konsens	Sterblichkeit

Die Diagnostik der invasiven pulmonalen Aspergillose (IPA) ist herausfordernd und unterscheidet sich erheblich zwischen Patienten mit „klassischen“ Risikofaktoren (z.B. prolongierte Neutropenie, hämato-onkologische Grunderkrankung, Z.n. Organtransplantation) und nicht-neutropenen Patienten auf Intensivstation (siehe Tabelle 15) (120).

Tabelle 15. Unterschiede zwischen neutropenen Patienten und nicht-neutropenen ITS-Patienten mit IPA.

	Neutropener Patient	Intensivpatient (ohne Neutropenie)
Pathophysiologie	Primär angio-invasiv	Primär Lungengewebe-invasiv, später angio-invasiv (Tage)
Klinische Symptomatik*	Fieber 95%, Husten 67%, thorakale Schmerzen 33%	Häufig nur schwer beurteilbar
Radiologisches Bild	„Halo“-Zeichen, „air-crescent“-Zeichen	Unspezifische Infiltrate, Konsolidierungen
Diagnosekriterien	Modifizierte EORTC/MSG Kriterien	Diverse modifizierte AsplCU Kriterien EORTC/MSGERC ICU 2020 Kriterien
Mykologischer Nachweis	<u>BALF</u> : GM [#] , Mikroskopie, Pilzkultur, ggf. PCR <u>Serum</u> : GM [#]	BALF: GM [#] , Mikroskopie, Pilzkultur, ggf. PCR Serum: GM (CAVE schlechte Sensitivität)

*CAVE: bei invasiv-beatmeten Patienten nicht interpretierbar, Limitierung bei bestimmten diagnostischen Algorithmen, # ggf. Alternativen zu GM wie LFD oder LFA;

GM: Galactomannan Antigen-Test; LFA: Aspergillus Galactomannan lateral flow assay; LFD: lateral flow device.

Risikofaktoren für eine IPA bei ITS-Patienten beinhalten eine Steroidtherapie, COPD, Leberzirrhose, Malnutrition, Verbrennungen, Diabetes, sowie eine schwere Influenza- oder COVID-19 Infektion.

Die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax ist zur Differentialdiagnostik der IPA ungeeignet. Die wesentlichen Gründe dafür sind die ungenügende Sensitivität bei der Detektion von frühen pneumonischen Infiltraten und der zunehmend geringer werdende Dosisvorteil gegenüber der aktuellen CT-Scanner-Generation (121).

Lediglich Verlaufskontrollen mit Röntgenthoraxuntersuchungen können Komplikationen von chronischen pulmonalen Aspergillus-Infektionen wie Pleuraerguss oder Pleuraverschwartung mit ausreichender Sicherheit diagnostizieren (122).

Radiologisch ist vielmehr die Computertomographie des Thorax (CT-Thorax) Mittel der Wahl. Klassische radiologische Muster sind bei nicht-neutropenen Patienten mit IPA in aller Regel nicht vorhanden (siehe Tabelle

15). Die bei diesen Patienten häufiger anzutreffende bronchoinvasive Form der IPA präsentiert sich in der CT unspezifisch im Sinne von Tracheal- und Bronchialwandverdickungen, peribronchialen Milchglasinfiltraten oder Konsolidierungen, Bronchiektasen und fokalen Zeichen der Bronchiolitis (123,124).

Multiple Herdbefunde sind häufige CT-Befunde in frühen Phasen der IPA. Das Fehlen von Konsolidierungen oder unscharf begrenzten Raumforderungen („consolidation-or-mass“) sowie dieser Herdbefunde („macronodules“, Herde zwischen 3mm bis < 3cm Größe) kann die Diagnose einer IPA ausschließen (123). Die Morphologie der mit einer Aspergillus-Infektion einhergehenden Bildbefunde unterliegt einem dynamischen Wandel. Die Kombination aus fokalen Bronchiektasen mit angrenzenden peribronchialen Milchglasinfiltraten und Herden mit Halozeichen kann die Diagnose einer frühen IPA unterstützen (125). Die initial nicht sehr spezifischen Befunde können eine CT-Verlaufskontrolle notwendig machen (126). Trotz eines klinischen Therapieansprechens kann sich das radiologische Bild in den ersten 7-10 Tagen auch noch verschlechtern.

In den letzten Jahren wurde an verschiedene Diagnosekriterien zur IPA bei ITS-Patienten gearbeitet (z.B. modifizierte Blot-Kriterien, modifizierte AspICU Kriterien, etc.), welche berücksichtigen, dass „klassische“ Risikofaktoren nicht vorliegen bzw. eine Biopsie zur Diagnosesicherung aufgrund des Komplikationsrisikos häufig nicht durchführbar ist (127,128). Eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und IPA beim alleinigen kulturellen Nachweis von *Aspergillus* spp. aus respiratorischem Material ist nicht möglich.

Schröder und Kollegen verglichen diverse diagnostische Algorithmen für die IPA bei ITS-Patienten (129). Dabei zeigten die EORTC/MSGERC ICU 2021 Diagnosekriterien die höchste Sensitivität und Spezifität (130). Unterschieden wird dabei zwischen gesicherter („proven“) und wahrscheinlicher („probable“) IPA (Tabelle 16). In beiden Fällen ist eine Antimykotika-Therapie mit Aspergillus-Wirksamkeit einzuleiten.

Tabelle 16. Empfohlene EORTC/MSG Diagnosekriterien für die gesicherte und wahrscheinliche IPA bei Patienten auf Intensivstation (130)

<p>Gesicherte („proven“) IPA</p> <p><i>Eines der beiden Kriterien muss erfüllt sein:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histopathologischer, zytologischer oder mikroskopischer Nachweis von Hyphen, welche mit <i>Aspergillus</i> spp. vereinbar sind, aus Nadelaspirat oder Gewebebiopsie und angrenzendem Lungengewebsschaden; <i>Aspergillus</i> spp. muss in der Folge kulturell oder durch eine PCR bestätigt werden; • Kultureller Nachweis von <i>Aspergillus</i> spp. aus primär sterilem Material, gewonnen durch eine sterile Probenentnahme. Zudem klinische- und radiologische Zeichen passend zu einer Infektion.
<p>Wahrscheinliche („Probable“) IPA</p> <p><i>Mykologische Evidenz für Aspergillus spp. + mind.1 klinisches/radiologisches Kriterium + mind. 1 Wirtsfaktor</i></p>
<p><u>Mykologische Kriterien</u></p> <p><i>Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von <i>Aspergillus</i> spp. in der Zytologie, Mikroskopie und/oder Kultur aus Material des unteren Respirationstraktes

<ul style="list-style-type: none"> • Galactomannan Antigen Index >0,5 im Plasma oder Serum • Galactomannan Antigen Index >1,0 in Bronchoalveolärer Lavage
<u>Klinisch/radiologische Kriterien</u> <i>Zumindest ein klinisch/radiologisches Kriterium passend zu einer pulmonalen Infektionserkrankung, welche nicht anders erklärt werden kann</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Dichte, gut begrenzte Läsion mit oder ohne Halo-Zeichen • Air crescent-Zeichen • Kaverne • Keilförmige und segmentale oder lobär verteilte Konsolidierung • Tracheobronchiale Ulzeration, Pseudomembrane, Nodulus, Plaque oder Schorf (eschar) in der Bronchoskopie (als Zeichen einer Aspergillus-Tracheobronchitis)
<u>Wirtsfaktoren</u> <i>Zusätzlich sollte mindestens einer der folgenden Wirtsfaktoren (host factors) erfüllt werden:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoidtherapie entsprechend einer Prednisolon Dosis von 20 mg oder mehr pro Tag • Chronische Lungenerkrankungen (z.B. COPD, Bronchiektasen) • Dekompensierte Leberzirrhose • Schwere Influenza-, COVID-19- oder andere schwere Virusinfektion • Reduzierte Anzahl oder Funktionsfähigkeit der Neutrophilen (z.B. Absolute Anzahl an Neutrophilen ≤ 500 Zellen/mm³; vererbte Funktionsstörungen der Neutrophilen)* • Immunsuppressive Therapie (z.B. mTOR oder TNF-alpha Inhibitoren, Alemtuzumab, Ibrutinib, Nucleosid-Analoga) während der letzten 90 Tage* • Hämato-onkologische Grunderkrankung/HSCT* • Solide Organ Transplantation* • HIV-Infektion*

* Diese Wirtsfaktoren werden in der hiesigen Leitlinie nicht adressiert.

Modifizierte Diagnosekriterien für die IPA wurden auch für Patienten mit schwerer COVID-19- oder Influenza Infektion beschrieben (131,132).

Bei dem Verdacht auf eine IPA bei ITS-Patienten sollte zum Nachweis von *Aspergillus* spp. eine Mikroskopie und eine Pilzkultur sowie ein Galactomannan (GM) Antigen-Test aus der bronchoalveolären Lavage erfolgen. Der GM Antigen-Test aus dem Plasma/Serum spielt aufgrund der deutlich schlechteren Sensitivität bei ITS-Patienten eine untergeordnete Rolle. Aus der bronchoalveolären Lavage weist der GM Antigen-Test hingegen eine Sensitivität >90 % auf (120). Der GM Antigen-Test aus der BALF wird bei ITS-Patienten als der diagnostische Goldstandard angesehen. Falsch positive Werte im GM Antigen-Test können durch Kreuzreaktionen (z.B. nach Aspiration oder unter einer Therapie mit Piperacillin-Tazobactam) hervorgerufen werden. Alternativ zum GM Antigen-Test oder in Ergänzung stehen auch andere Nachweismethoden zur Verfügung wie der Aspergillus-specific lateral flow device (LFD) und der Aspergillus galactomannan lateral flow assay (LFA) sowie die PCR bei jedoch geringer Evidenzlage. Die Sensitivität der Kultur aus der BALF liegt zwischen 30 und 60 % mit einer Spezifität um 50 % bei intubierten Patienten (133). Es konnte gezeigt werden, dass eine adäquate und zeitgerechte Aspergillus-Diagnostik zu einer besseren Prognose der Patienten mit Aspergillus-Pneumonie beiträgt.(117–119).

Das Trachealsekret bei intubierten Patienten kann hilfreich sein z.B. als Screening bei Hochrisikopatienten oder wenn eine Bronchoskopie nicht möglich ist. Die Befunde müssen aber in Zusammenschau mit der Klinik und der Radiologie interpretiert werden. Nach Möglichkeit sollte der Befund durch eine Bronchoskopie verifiziert werden.

Der histopathologische Nachweis einer IPA sichert zwar die Diagnose einer IPA, spielt im klinischen Alltag aber eine untergeordnete Rolle. Eine Gewebebiopsie der Lunge ist häufig aufgrund des Komplikationsrisikos, der schlechten Sensitivität der transbronchialen Biopsie bei unspezifischen Infiltraten bei ITS-Patienten und der Verfügbarkeit guter alternativer Tests nicht gerechtfertigt.

6.3.3 Virologische Diagnostik

Wann und wie sollte eine virologische Diagnostik erfolgen?	
8. Empfehlung	
Experten-konsens	In Abhängigkeit von der epidemiologischen Situation soll derzeit mindestens auf SARS-CoV2 und Influenzavirus molekulargenetisch untersucht werden. <i>Starke Empfehlung</i> Eine Diagnostik auf andere respiratorische Viren sollte nicht routinemäßig im Rahmen der Erstevaluation durchgeführt werden. <i>Schwache Empfehlung</i>
	Starker Konsens

Virale Erreger sind eine wahrscheinlich unterschätzte Ursache der HAP (27,134). Eine große Observationsstudie zeigte, dass eine virologische Diagnostik bei Patienten mit HAP oftmals unterbleibt (135). 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 (136–138). Dies trifft, zurzeit noch ganzjährig, auch auf SARS-CoV-2 zu. Aus krankenhaushygienischer Sicht ist die Testung auf RSV trotz fehlender therapeutischer Optionen ebenfalls sinnvoll. Die beste Evidenz zur Diagnostik viraler Atemwegsinfektionen besteht für die Verwendung von molekularen Testverfahren (139). Zur Verfügung stehen Testverfahren, die simultan SARS-CoV-2, RSV und Influenzaviren nachweisen und sowohl am Point-of-Care als auch im Labor durchgeführt werden können. Geeignete Untersuchungsmaterialien (Herstellangaben beachten) sind u.a. BALF, Trachealsekret, Nasen-/Rachenabstriche und Sputum. Neue Multiplex-PCR-Formate (sog. „syndromische“ Panels) erlauben einen gleichzeitigen Nachweis von über 20 viralen und teilweise auch atypischen bakteriellen Erregern und sind in der Sensitivität und Spezifität vergleichbar mit konventionellen Einzel-PCR-Nachweisen (140). Auch diese können teilweise am Point-of-Care durchgeführt werden (141). Evidenzbasierte Daten zum Einsatz dieser syndromischen Panels zur Diagnostik bei HAP fehlen zurzeit.

6.3.4 Materialgewinnung

Wann ist eine invasive Diagnostik, wann eine nicht invasive Materialgewinnung vorzuziehen?	
9. Empfehlung	
Evidenz	Eine bronchoskopische ist einer nicht-bronchoskopischen Diagnostik bei VAP nicht überlegen, so dass die Entscheidung für oder gegen eine bronchoskopische Diagnostik in

basiert	Abhängigkeit von der lokalen Logistik, differenzialdiagnostischen Erwägungen, aber auch möglichen therapeutischen Aspekten einer endoskopischen Untersuchung getroffen werden soll . <i>Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A</i>	
	Hohe Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Hohe Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ (142–147) Starker Konsens	Sterblichkeit Adäquate antiinfektive Therapie Antibiotikage Beatmungstage

Spontan atmende und nichtinvasiv (NIV) beatmete Patienten mit HAP

Es gibt keine Studien, die die invasive Diagnostik bei diesen Patienten vergleichend zur nichtinvasiven untersucht haben. Grundsätzlich gilt, dass eine nichtinvasive Diagnostik indiziert ist. Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz sollten nicht einer invasiven Untersuchung unterzogen werden. Unter NIV kann eine invasive Untersuchung erfolgen, dies setzt jedoch ein intensivmedizinisches Monitoring und eine entsprechende Erfahrung des Untersuchers voraus.

Patienten mit VAP

Grundsätzlich gilt, dass die quantitative Kultur der BALF verglichen zu der des Tracheobronchialsekrets eine höhere Spezifität, jedoch geringere Sensitivität aufweist. Eine Reihe von Studien haben jenseits des Vergleichs beider diagnostischer Techniken und ihrer operativen Indizes den Wert der Bronchoskopie mit BAL und/oder PSB vergleichend hinsichtlich verschiedener Endpunkte wie Dauer der antimikrobiellen Therapie, Rate der inadäquaten antimikrobiellen Therapien, Hospitalisations- und Beatmungszeit sowie Letalität untersucht (144–146). Trotz hohen methodischen Niveaus sind diese Studien aufgrund ihrer methodischen Heterogenität und zum Teil unaufhebbaren Schwächen kaum vergleichbar. Hierzu gehört das Fehlen eines konsentierten Standards. Auch die postmortem-Histologie kann diesen Anspruch nicht erheben (148,149).

Eine große kanadische multizentrische Studie fand keinen Unterschied hinsichtlich des klinischen Therapieerfolgs zwischen quantitativer BAL und nicht invasivem, qualitativem TBAS unter Standardisierung der initialen kalkulierten Antibiotikatherapie (143), 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. Diese Studie sowie vier weitere randomisierte Primärstudien mit den beschriebenen Einschränkungen konnten in einen systematischen Review eingeschlossen werden, welcher von einer Vergleichbarkeit der Prognose von Patienten mit und ohne invasiver Diagnostik ausgeht (142).

Weitere Untersuchungen gleicher Qualität, die diese Ergebnisse infrage stellen könnten, sind bis auf weiteres nicht zu erwarten.

Eine Reihe von neueren Untersuchungen unterstreicht jedoch die Bedeutung der quantitativen Kultur der BALF (150). So konnte in einem Vergleich von Mikrobiom und quantitativen Kulturen des respiratorischen Sekrets gezeigt werden, dass signifikante Kulturergebnisse eine klare Assoziation zu charakteristischen Änderungen des Mikrobioms im Falle einer Pneumonie (hohe Kopienzahl, Verlust der Diversität, hohe „abundance“) aufweisen (151). Zudem weist die fehlende Neutrophilie in der BALF einen hohen negativen Prädiktionswert auf. Auch die Anzahl intrazellulärer Erreger liefert wichtige Informationen (150). Die Visualisierung distaler

purulenter Sekretionen sowie die Persistenz distaler Sekretionen während der Expiration sind als unabhängige Prädiktoren für eine Pneumonie beschrieben worden (152). Schließlich ermöglicht die BALF eine zusätzliche Untersuchung auf die zuletzt im Rahmen der HAP bedeutsamer gewordenen Viren (zuletzt vor allem SARS-CoV2, aber auch Influenza) und Pilze (vor allem *Aspergillus* spp., hier auch durch Bestimmung des Galaktomannans). Auch wenn die Multiplex-PCR nicht allgemein etabliert ist, bietet nur die BALF die Möglichkeit einer entsprechenden Untersuchung.

Vor diesem Hintergrund bleibt zwar das nicht invasiv gewonnene und meist problemlos verfügbare Tracheobronchialsekret in der Initialdiagnostik ein hinreichendes Material für die mikrobiologische Erregerdiagnostik. Aufgrund der potenziellen Vorteile der BALF sollte jedoch eine Bronchoskopie mit BALF erwogen werden.

In folgenden Differentialindikationen wird eine invasive Diagnostik empfohlen:

1. Verdacht auf mit der Infektion assoziierte Atelektasen, bronchiale Blutungen oder Raumforderungen, die endoskopisch identifiziert und ggf. bereits bronchoskopisch bzw. interventionell therapiert werden können.
2. begründeter Verdacht auf eine Pneumonie durch Pilze, speziell *Aspergillus* spp., sowie ggf. auch virale Erreger
3. unzureichende Ausbeute bei der Gewinnung von Tracheobronchialsekret
4. Therapieversagen (siehe Empfehlung 24)

Folgende Kontraindikationen gegen eine invasive Diagnostik sind zu beachten:

1. Eine relative Kontraindikation gegen eine BAL besteht bei abszedierenden Pneumonien wegen der Gefahr der Erregerverschleppung während der Untersuchung.
2. 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 (153).

Kontraindikationen gegen bronchoskopisch gewonnenes Tracheobronchialsekret bestehen bei beatmeten Patienten nicht.

Welche Standards werden bei der Materialgewinnung empfohlen?	
10. Empfehlung	
Experten-konsens	Die nicht invasive 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. <i>Starke Empfehlung</i>
	Starker Konsens

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 (107). Für die meisten dargestellten Maßnahmen liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor.

Timing der Untersuchung

Die Probengewinnung sollte grundsätzlich vor Einleitung einer kalkulierten antimikrobiellen 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 (154). Unabhängig vom gewählten Verfahren sollten bei der Materialentnahme Hinweise zur Vermeidung von Kontaminationen beachtet werden (Tabelle 17).

Vorbestehende antimikrobielle Therapie

Falls eine Umstellung der antimikrobiellen Therapie geplant ist, sollte die Diagnostik vor Gabe neuer antimikrobieller Substanzen erfolgen (108). Ein Vorteil eines sog. „diagnostischen Fensters“ mit Antibiotikapause ist nicht nachgewiesen. Die Diagnostik sollte daher umgehend erfolgen und die neue kalkulierte antimikrobielle Therapie sollte danach ohne Verzögerungen begonnen werden.

Techniken der Materialgewinnung

Bei der nicht invasiven 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 BAL. Die protected specimen brush (PSB) ist wenig verbreitet, kostenintensiv und im Prinzip entbehrlich.

Probenmenge

Laut MiQ sollen bei Sputum, Bronchialsekret und TBAS mehr als 1ml 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. 6 × 20 ml körperwarmer 0,9 %-ige NaCl instilliert und sofort reaspiriert. 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.

Verarbeitung nicht invasiv 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 (155,156). Andernfalls drohen empfindliche Erreger abzustarben (z. B. Pneumokokken, *H. influenzae*) und es besteht die Gefahr der Überwucherung durch schnell wachsende Mikroorganismen, die durch ihre Vermehrung eine falsch hohe Menge einer nicht am Geschehen beteiligten Spezies vortäuschen können.

Tabelle 17. Methodische Voraussetzungen zur Gewinnung qualitativ hochwertiger diagnostischer Proben aus dem unteren Respirationstrakt

Probe	Voraussetzungen
-------	-----------------

Tracheobronchialaspirat	Absaugung des Sekrets aus dem Tubus Tiefes Einführen eines frischen sterilen Katheters mit angeschlossenem Auffanggefäß, dann erst Absaugung aktivieren Keine vorherige Instillation von Kochsalz-Lösung
Bronchoskopie	Gute Sedierung Bei intubierten Patienten sollte auf die Anwendung von Lokalanästhetika verzichtet werden Keine Aspiration über den Arbeitskanal des Bronchoskops vor Gewinnung der respiratorischen Sekrete

6.4 Bildgebung

Welche bildgebenden Verfahren sind in der Diagnostik der HAP indiziert?	
11. Empfehlung	
Experten-konsens	Erstdiagnose: Bei Verdacht auf eine HAP soll eine Röntgenuntersuchung des Thorax im Stehen in zwei Ebenen in Hartstrahltechnik in Inspiration durchgeführt werden. Bei immobilen Patienten wird eine Röntgenuntersuchung in einer Ebene möglichst im Sitzen, alternativ im Liegen durchgeführt. <i>Starke Empfehlung</i> Falls die Röntgenthoraxaufnahme kein eindeutiges Korrelat für eine Pneumonie ergibt und eine Änderung der Behandlungsstrategie zu erwarten ist, sollten weitere bildgebende Verfahren (Thorax-Sonographie, -CT) durchgeführt werden. <i>Schwache Empfehlung</i>
	Starker Konsens

Im Gegensatz zur CAP gibt es zur Bildgebung der HAP unverändert nur wenige Daten. Digitale Bildgebung und -Befundung sind aus Qualitätsgründen unabdingbar (157). Falls Röntgenvoraufnahmen, auch externe Vorbefunde, existieren, sollten diese zum Vergleich hinzugezogen werden.

Nicht stehfähige Patienten sollten im Sitzen am Stativ geröntgt werden. Aufgrund der besseren Entfaltung der Lunge in aufrechter Position, dem Auslaufen von Ergüssen nach basal und der Möglichkeit zum Einsatz eines beweglichen Streustrahlenrasters ist dieses Vorgehen zu bevorzugen. Die Aufnahme im Sitzen vor dem Stativ entspricht bei ausreichender Mitarbeit des Patienten weitgehend der Standardaufnahme im Stehen. Der zu erwartende Anteil fehlerhafter Aufnahmen im Sinne von nicht orthograd erfassten Thoraxstrukturen und Verkipphingsphänomenen ist dagegen bei der Sitzend-Aufnahme im Bett höher als bei der Liegend-Aufnahme.

Zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der Röntgenthoraxuntersuchung im Liegen sollten Qualitätsparameter eingeführt und deren Einhaltung kontrolliert werden (Tabelle 18).

Tabelle 18. Qualitätsparameter bei Röntgenthoraxaufnahmen im Liegen (basierend auf (158))

Parameter	Anforderung
Lagerung	Eine symmetrische, möglichst streng horizontale Positionierung des Patienten in Rückenlage auf der Detektoreinheit (Filmkassette, Speicherfolie o.ä.) ist

	notwendig. Insbesondere bei adipösen Patienten ist ein Streustrahlenraster zu bevorzugen.
Vorbereitung	Alle extrakorporalen Installationen im Bereich des Thorax (Katheter, Kabel, Beatmungsschläuche etc.) müssen entfernt bzw. verlagert und fixiert werden, soweit für den Untersuchungszeitraum klinisch zu vertreten.
Aufnahme	Die Exposition (d.h. Belichtung) der Detektoreinheit muss zum Zeitpunkt der maximalen Inspiration erfolgen
Dokumentation	Dokumentation der Belichtungsparameter: <ul style="list-style-type: none"> - KV (90 - 110 kV) und mAs - Belichtungszeit (möglichst kurze Expositionszeit) - Fokus-Detektor - Abstand (in cm, empfohlen sind 90 – 120 cm) sowie Beatmungsparameter: <ul style="list-style-type: none"> - inspiratorischer Beatmungsdruck (ggf. PEEP), paO₂, FIO₂ - Ggf. anliegender Sog oder Abklemmung an Drainagen

Die Befundung in Form eines strukturierten Reports (159) führt zu einer erhöhten Befundqualität und verbesserten klinischen Akzeptanz (160). Die Etablierung einer strukturierten Befundung sollte daher angestrebt werden.

Die diagnostische Wertigkeit der Röntgenaufnahme des Thorax wird zumeist gegen die Computertomographie verglichen. Die Sensitivität der Thoraxröntgenuntersuchung liegt demnach in prä- und postmortalen Studien zwischen 25-70 %, die Spezifität bei 30-93 %. Die Diagnose einer VAP mittels Röntgenuntersuchung im Liegen ist nur sehr eingeschränkt möglich. So bestand in einer Studie bezogen auf den Goldstandard der Histopathologie bezüglich des Nachweises von Infiltraten im Röntgenthorax zwar eine hohe Sensitivität von 89%, die Spezifität betrug jedoch nur 26 % (75).

Den höchsten Stellenwert für die Diagnose einer Pneumonie im Röntgenbild haben multiple Bronchopneumogramme mit einer Prädiktionsrate von ca. 64 % (66). Röntgenthoraxuntersuchungen 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 Befunde am häufigsten übersehen (161). Daher sollte die Thoraxuntersuchung wenn immer möglich in der Radiologie erfolgen, z. B. als Thoraxübersicht in aufrechter Position anlässlich der Verlegung von der Intensiv- oder Überwachungsstation auf die Normalstation oder als CT, wenn aus anderen Gründen eine andere CT-Untersuchung angefertigt wird.

Routinemäßige Verlaufskontrollen des Röntgenbefundes sind auch auf Intensivstationen nicht indiziert (162). Verlaufsaufnahmen innerhalb von 48–72 h sollten ggf. zur Überprüfung der Diagnose bzw. zum Erkennen von Therapieversagen sowie bei neuen klinischen Ereignissen durchgeführt werden (163).

Falls die Röntgenthoraxaufnahme kein Infiltrat zeigt, klinisch jedoch der Verdacht auf eine Pneumonie besteht, sollte der Einsatz der CT geprüft werden, da einige Lungenabschnitte in der Thoraxübersichtsaufnahme nicht ausreichend überlagerungsfrei dargestellt und interstitielle Infiltrate schwer erkennbar sein können (164–166). Eine Niedrigdosis-CT ohne intravenöses Kontrastmittel ist dabei zur Identifikation eines Infiltrats ausreichend.

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. Damit können Infiltrat-Ausschluss und relevante Differentialdiagnosen mit Pneumonie-ähnlichen Mustern in der konventionellen Röntgenuntersuchung besser differenziert werden, wie etwa alveoläre Einblutung, Infarktpneumonie nach Lungenembolie, kardiales Ödem, Atelektase oder die organisierende Pneumonie (167). Bei einem V.a. eine Lungenarterienembolie sollte eine Angio-CT-Technik

mit intravenösem Kontrastmittel genutzt werden. Mit der i.v.-kontrastverstärkten CT ist auch die Differenzierung von organisiertem Infiltrat und Atelektase möglich. Voraussetzung für eine effektive CT-Diagnostik ist dabei die entsprechende Kommunikation der Fragestellung mit dem Radiologen, da die jeweilige Kontrastmittelphase im CT (pulmonalarteriell, aortal, venös) auf die jeweilige Fragestellung abgestimmt werden muss.

Die Thoraxsonographie kann neben der Diagnosesicherung der Pneumonie auch zur kurzfristigen Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Darüber hinaus ist mit dem Ultraschall die Differenzierung von Atelektase, Erguss, Lungenödem, peripherer Raumforderung und Lungenembolie möglich und es können Komplikationen (z.B. Empyem, Infarktpneumonie) detektiert werden.

Aufgrund der guten Verfügbarkeit in der Intensivmedizin kann der Ultraschall als zusätzliche Methode zur Diagnose der VAP verwendet werden (168). Der Nachweis von 2 Bronchopneumogrammen hatte in einer aktuellen Studie an 99 Patienten einen positiv prädiktiven Wert für VAP von 94 %, in Kombination mit einer Gramfärbung aus dem Aspirat lag die Sensitivität bei 77 % mit einer Spezifität von 78 % (169). Bezogen auf die CT als Referenzstandard konnten Bourcier et al. in ihrer Studie an 144 Patienten eine Überlegenheit der Lungensonographie gegenüber dem Thoraxröntgen für die Diagnose einer Pneumonie zeigen (170).

Mit einer Pneumonie sind folgende Zeichen in der ausführlichen Ultraschalluntersuchung assoziiert:

- eine oder mehrere pulmonale Konsolidierungen,
- juxta-pleurale Konsolidierungen mit oder ohne B-Linien,
- der Nachweis eines intrapulmonalen farbkodierten Doppler-Signals innerhalb der Konsolidierung und
- der Nachweis eines statischen oder dynamischen Bronchopneumogramms innerhalb der Konsolidierungen (171,172).

Zu berücksichtigen sind der zeitliche und damit personelle Aufwand sowie die Begrenzung der Eindringtiefe auf den Subpleuralraum. Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und insbesondere die ausgeprägte Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers sind limitierende Faktoren.

7 Therapie

7.1 Antimikrobielle Therapie

7.1.1 Antibakterielle Substanzen

Die Leitliniengruppe hat sich aus Gründen der Übersichtlichkeit entschieden, die Antibiotika zur Therapie der nosokomialen Therapie in einer Tabelle zusammen zu fassen, auf die an dieser Stelle verwiesen werden soll (Tabelle 19).

Tabelle 19. Antibiotika zur Therapie der nosokomialen Pneumonie

Antibiotikum	Dosierung	Erfasste Pneumonie-Erreger	Bemerkung
Penicilline			
Penicillin G	4 x 5 Mio. IU oder 3 x 10 Mio. IU i.v.	Pneumokokken	Zur gezielten Therapie bei Nachweis sensibler Pneumokokken
Flucloxacillin	4 x 3 g i.v. 6 x 2 g i.v.	<i>S. aureus</i> (MS)	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch MSSA

Ampicillin	3 – 4 x 2 g i.v. 3 x 5 g i.v.	Pneumokokken <i>H. influenzae</i>	Zur gezielten Therapie bei Nachweis sensibler Erreger
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g i.v. (2 g Amoxicillin + 0,2 g Clavulansäure)	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) <i>H. influenzae</i> einige Enterobacterales	nosokomiale Pneumonie ohne Risikofaktoren für MRE
Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g i.v. (2g Ampicillin + 1g Sulbactam) >80kg KG 4 x 3 g i.v. (2 g Ampicillin + 1 g Sulbactam)	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) <i>H. influenzae</i> einige Enterobacterales	nosokomiale Pneumonie ohne Risikofaktoren für MRE
Piperacillin/Tazobactam	<u>Standarddosis:</u> 4 x 4,5 g (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v. über 30 min oder 3 x 4,5 g (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v. über 4h oder <u>Hohe Dosierung:</u> 4 x 4,5 g (4 g Piperacillin + 0,5 g Tazobactam) i.v. über 3 h	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) <i>H. influenzae</i> Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	Nosokomiale Pneumonie mit Pseudomonas-Risiko Hohe Dosierung bei Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> Prolongierte Infusion über 3 h generell bei kritisch kranken Patienten empfohlen (bei Therapiestart loading dose 1x4,5g als Kurzinfusion)
Cephalosporine			
Cefazolin	3 (- 4) x 2 g i.v.	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS)	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch MSSA
Cefotaxim	3-4 x 2g i.v. Höchstsdosis: 12g/d	Pneumokokken <i>H. influenzae</i> viele Enterobacterales	nosokomiale Pneumonie ohne Risikofaktoren für MRE
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	Pneumokokken <i>H. influenzae</i> viele Enterobacterales	nosokomiale Pneumonie ohne Risikofaktoren für MRE
Ceftazidim	3 x 1-2 g i.v.	<i>H. influenzae</i> viele Enterobacterales	Gezielte Therapie bei Nachweis von <i>P. aeruginosa</i> : hohe Dosierung (3 x 2g)!

		<i>P. aeruginosa</i> ggf. <i>Acinetobacter baumannii</i>	Cave: keine hinreichende Aktivität gegenüber Pneumokokken und <i>S. aureus</i>
Cefepim	2 – 3 x 2 g i.v.	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) <i>H. influenzae</i> Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	Nosokomiale Pneumonie mit Pseudomonas-Risiko oder gezielte Therapie bei Nachweis sensibler Erreger
Carbapeneme			
Imipenem/Cilastatin	3-4 x 1 g i.v.	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) <i>H. influenzae</i> Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Pneumogene Sepsis, Nosokomiale Pneumonie mit Risiko für resistente gramnegative Erreger, einschließlich <i>P. aeruginosa</i>
Meropenem	<u>Standarddosis:</u> 3 x 1g über 30min <u>Hohe Dosis:</u> 3 x 2g i.v. über 3h	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) <i>H. influenzae</i> Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Pneumogene Sepsis, Nosokomiale Pneumonie mit Risiko für resistente gramnegative Erreger, einschließlich <i>P. aeruginosa</i> Prolongierte Infusion über 3 h bei kritisch kranken Patienten empfohlen (bei Therapiestart 0,5-1g loading dose als Kurzinfusion)
Aminoglykoside			
Tobramycin	1x 6 mg/kg i.v.	Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Nur zur Kombinationstherapie Talspiegelkontrolle <1mg/L, wenn länger als 3 Tage im Einsatz
Glykopeptide			
Teicoplanin	<u>Initialdosis:</u> 2 x 0,4 g i.v. (entsprechend mindestens 6 mg/kg Körpergewicht) alle 12 Stunden für 3 Anwendungen	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS und MR)	Pneumonie durch MRSA Talspiegelkontrolle: Zielwert: >20 mg /l

	<u>Erhaltungsdosis:</u> 6 mg/kg Körpergewicht intravenös einmal täglich		
Vancomycin	Initialdosis 15-20 mg/kg (bei sehr schweren Infektionen 25-30 mg/kg, maximal 3000mg) Erhaltungsdosis (1h): Dosierung nach Spiegelbestimmung (TDM), Zielspiegel: intermittierende Dosierung 15-20 mg/l, kontinuierliche Gabe 20- 25 mg/l	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MR)	Pneumonie durch MRSA Dosierungshilfe: https://www.vancoeasy.de Vorteil der kontinuierlichen Gabe hinsichtlich Toxizität
Fluorchinolone			
Ciprofloxacin	<u>Standarddosis:</u> 2 x 0,5 g p.o. 2 x 0,4 g i.v. <u>Hohe Dosis:</u> 2 x 0,75 g p.o. 3 x 0,4 g i.v.	Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	Kalkulierte Kombinationstherapie bei nosokomialer Pneumonie mit Risiko für <i>P. aeruginosa</i> oder gezielte Therapie bei Nachweis von <i>P. aeruginosa</i> : hohe Dosierung!
Levofloxacin	Standarddosis: 1 x 0,5 g i.v., p.o. Hohe Dosis: 2 x 0,5 g i.v., p.o.	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS) Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	nosokomiale Pneumonie ohne Risikofaktoren für MRE
Moxifloxacin	1 x 0,4 g i.v., p.o.	Pneumokokken <i>S. aureus</i> Viele Enterobacterales	nosokomiale Pneumonie ohne Risikofaktoren für MRE
Andere Antibiotika			
Cotrimoxazol	Standarddosis: 2 x 960 mg (160 mg Trimethoprim + 800 mg Sulfamethoxazol) p.o. oder i.v. Hohe Dosis: 2 x 1440 mg (240 mg Trimethoprim + 1200 mg Sulfamethoxazol) p.o. oder i.v.	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> Viele Enterobacterales <i>S. maltophilia</i>	Infektionen durch <i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> : Höchste Dosierung

	Höchste Dosierung: 8-12 mg/kgKG/d in 3 Einzeldosen (bezogen auf Trimethoprim-Anteil)		
Fosfomycin	3 x 4-5 g i.v. (bei schweren Infektionen bis 24 g)	<i>S. aureus</i> (MS und MR) Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	Kombinationstherapie bei z.B. abszedierender <i>S. aureus</i> -Pneumonie, Kombinationstherapie bei multiresistenten gramnegativen Erregern
Linezolid	2 x 0,6 g i.v., p.o.	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS und MR)	Pneumonie durch MRSA Ggf. gezielte Therapie bei MSSA oder Pneumokokken bei Betalaktam-Allergie
Reserveantibiotika neu*			
Cefiderocol	3 x 2 g i.v. über 3 h	Viele Carbapenem-resistente Enterobacterales (KPC, OXA-48, MBL) <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch sensible gramnegative Erreger, bei denen andere AB nicht wirken
Ceftazidim/Avibactam	3 x 2,5 g (2g Ceftazidim + 0,5 g Avibactam) i.v. (Applikation über 2 h)	Viele Carbapenem-resistente Enterobacterales (KPC, OXA-48) <i>P. aeruginosa</i> (DTR)	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch sensible gramnegative Erreger, bei denen andere Antibiotika nicht wirken Kombination mit Aztreonam zur gezielten Therapie bei Enterobacterales mit Metallo-Carbapenemasen
Ceftolozan/Tazobactam	3 x 3 g (2g Ceftolozan + 1g Tazobactam) i.v. (Applikation über 1 h)	<i>P. aeruginosa</i> (DTR)	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch sensible <i>P. aeruginosa</i> , bei denen andere AB nicht wirken
Imipenem/Cilastatin/Relebactam	4 x 1,25 g (Imipenem 0,5 g + Cilastatin 0,5 g + Relebactam 0,25 g) i.v. über 30 min	Carbapenem-resistente Enterobacterales (KPC) <i>P. aeruginosa</i> (DTR)	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch sensible gramnegative Erreger, bei denen andere AB nicht wirken
Meropenem/Vaborbactam	3 x 4 g (Meropenem 2 g + Vaborbactam 2 g) i.v., Applikation über 3 h	Carbapenem-resistente Enterobacterales (KPC)	Zur gezielten Therapie bei Infektionen durch sensible gramnegative Erreger, bei

			denen andere AB nicht wirken
Reserveantibiotika alt			
Aztreonam	3 x 1 g – 4 x 2 g i.v.	Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	Kombination mit Ceftazidim/Avibactam zur gezielten Therapie bei Enterobacterales mit Metallo-Carbapenemasen Ggf. zur gezielten Therapie bei Pneumonien durch sensible gramnegative Erreger, bei denen andere AB nicht wirken
Ceftobiprol	3 x 0,5 g i.v. (Applikation über 2 h)	Pneumokokken <i>S. aureus</i> (MS und MR) <i>H. influenzae</i> Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i>	Zur gezielten Therapie bei Nachweis sensibler Erreger HAP (NICHT VAP)
Colistin	Initialdosis 9 Mio. IE Erhaltungsdosis 2 x 4,5 Mio. IE/d i.v. Höchstosis 3x 4 Mio. IE/d i.v. nur in Ausnahmefällen	Viele Enterobacterales <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	Zur gezielten Kombinationsbehandlung bei Pneumonien durch gramnegative Erreger, bei denen die neuen Reserveantibiotika nicht wirken

*Als Reserveantibiotika neu werden Substanzen bezeichnet, die durch den GBA entsprechend eingestuft wurden.

Die Anforderungen des GBA für den Einsatz der „neuen“ Reserveantibiotika wurden bzgl. einer strengen Indikationsstellung festgelegt. Es muss im Einzelfall immer überprüft werden, ob wirklich nur dieses Antibiotikum zur Behandlung in Frage kommt. Das RKI hat dazu eine nicht abschließende Liste veröffentlicht, zu dem der folgende Link führt. Hier sind die Kriterien zur Einstufung aufgeführt.
https://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG37/Einstufung_als_Reserveantibiotikum.pdf?__blob=publicationFile

Alle aufgeführten Substanzen haben potentielle unerwünschte Wirkungen, z.T. schwere. Hier wird auf die Fachinformationen verwiesen.

Wann soll die antimikrobielle Therapie begonnen werden?	
12. Empfehlung	
Experten-konsens	Nach Etablierung der Arbeitsdiagnose Nosokomiale Pneumonie soll

	<ul style="list-style-type: none"> - die Antibiotikatherapie nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial so früh wie möglich erfolgen - bei Patienten mit septischem Schock eine Antibiotikatherapie innerhalb der ersten Stunde gegeben werden. <p><i>Starke Empfehlung</i></p>
	Mehrheitliche Zustimmung

Eine Studie in einem Notfallzentrum zeigte, dass Verzögerungen bei der ersten Verabreichung antimikrobieller Substanzen bei Patienten mit Verdacht auf eine Infektion zu einem Anstieg der Wahrscheinlichkeit eines septischen Schocks führten (173). Für ambulant erworbene Pneumonien konnte dies gezeigt werden, jedoch gibt es für die nosokomiale Pneumonie keine entsprechenden Daten. In einer Untersuchung von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock waren Verzögerungen mit einem schlechteren Outcome assoziiert, allerdings war nur bei 10 % der Fälle ein pneumogener Fokus nachweisbar (174).

Die Empfehlung, bereits bei Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie eine kalkulierte antibiotische Therapie zu beginnen, gilt uneingeschränkt für Patienten im septischen Schock.

Die Datenlage ist weniger eindeutig für Patienten ohne septischen Schock. Dessen ungeachtet zwingen die Schwierigkeiten der Diagnostik zu einer Entscheidung über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pneumonie, die im positiven Fall eine umgehende kalkulierte antibiotische Therapie nach sich zieht. Entscheidend für die Limitierung nicht indizierter Antibiotikagaben bleibt die sorgfältige Überprüfung der Verdachtsdiagnose einer Pneumonie.

Die Empfehlungen zur kalkulierten antimikrobiellen Therapie folgen dem Vorliegen eines Risikos für MRE und *P. aeruginosa*. Die relevante Multiresistenz im grampositiven Bereich ist MRSA.

Welche Optionen der kalkulierten Therapie sind bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie zu empfehlen?	
13. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für MRE und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (siehe Tabelle 14) sollen primär Aminopenicilline mit Betalaktamase-Inhibitor oder Cephalosporine der Gruppe 3a. eingesetzt werden. Nachrangig können pneumokokkenwirksame Fluorchinolone verwendet werden.</p> <p>Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für MRE inklusive <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sollen - Piperacillin/Tazobactam, Cefepim oder Meropenem eingesetzt werden. Kombinationspartner sind pseudomonaswirksame Fluorchinolone, Fosfomycin oder Aminoglykoside.</p> <p>Die Substanzauswahl soll vor dem Hintergrund des lokalen Erregerspektrums und Resistenzprofils getroffen werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p>
	Starker Konsens

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 (175–177).

In zwei Studien wurde mit Erfolg versucht, Patienten nach dem Vorhandensein von Risikofaktoren für Infektionen mit *P. aeruginosa* und anderen Nonfermentern zu stratifizieren (176,178). Hierbei spielen neben einer Beatmungstherapie strukturelle Lungenerkrankungen, Dauer des Krankenhausaufenthalts 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 (178).

Bei niedrigem Risiko für MRE (Tabelle 14) erscheint eine Therapie mit begrenztem Wirkspektrum möglich (Tabelle 20). Bei der Substanzauswahl sollten lokales Erregerspektrum und Resistenzdaten berücksichtigt werden.

Die Kombination mit Makroliden in antinfiammatorischer Indikation ist bei HAP oder VAP nicht untersucht. Eine regelhafte Berücksichtigung der Legionellen im antibiotischen Spektrum ist nicht indiziert (179).

Der Begriff gramnegative MRE hat keine einheitliche Definition, er steht für "gramnegative multiresistente Erreger" und bezieht sich auf Bakterienstämme mit Resistenzen gegen mehrere Antibiotikaklassen.

Unter anderem bilden folgende Bakterienspezies besondere Resistenzmechanismen aus: *Escherichia coli* (E. coli), *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*.

Die Evidenz für die Auswahl einer Therapieoption bei beatmungsassoziiertter Pneumonie ist gering. 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. Dabei sind die Studien aufgrund der unterschiedlichen Erreger- und Resistenzepidemiologie nur bedingt vergleichbar. Die meisten Daten wurden im Rahmen von Zulassungsstudien mit dem Ziel der Äquivalenz an begrenzten Kollektiven erhoben. Vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen konnte kein Vorteil einer Substanz oder eines Regimes hinsichtlich der Sterblichkeit gezeigt werden.

Im Hinblick auf Therapieversagen fanden sich in den meisten Studien und in einer Metaanalyse, die über 7.000 Patienten mit VAP einschloss, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (180). Allerdings schnitt eine Ceftazidim-Monotherapie in mehreren Studien hinsichtlich des klinischen Ansprechens schlechter als Meropenem oder Piperacillin/Tazobactam ab (180,181). Die Substanz weist eine unzureichende Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* und Pneumokokken auf und sollte daher nicht als Monotherapie verabreicht werden. Ceftazidim ist darüber hinaus unwirksam gegen ESBL-bildende Enterobakterien.

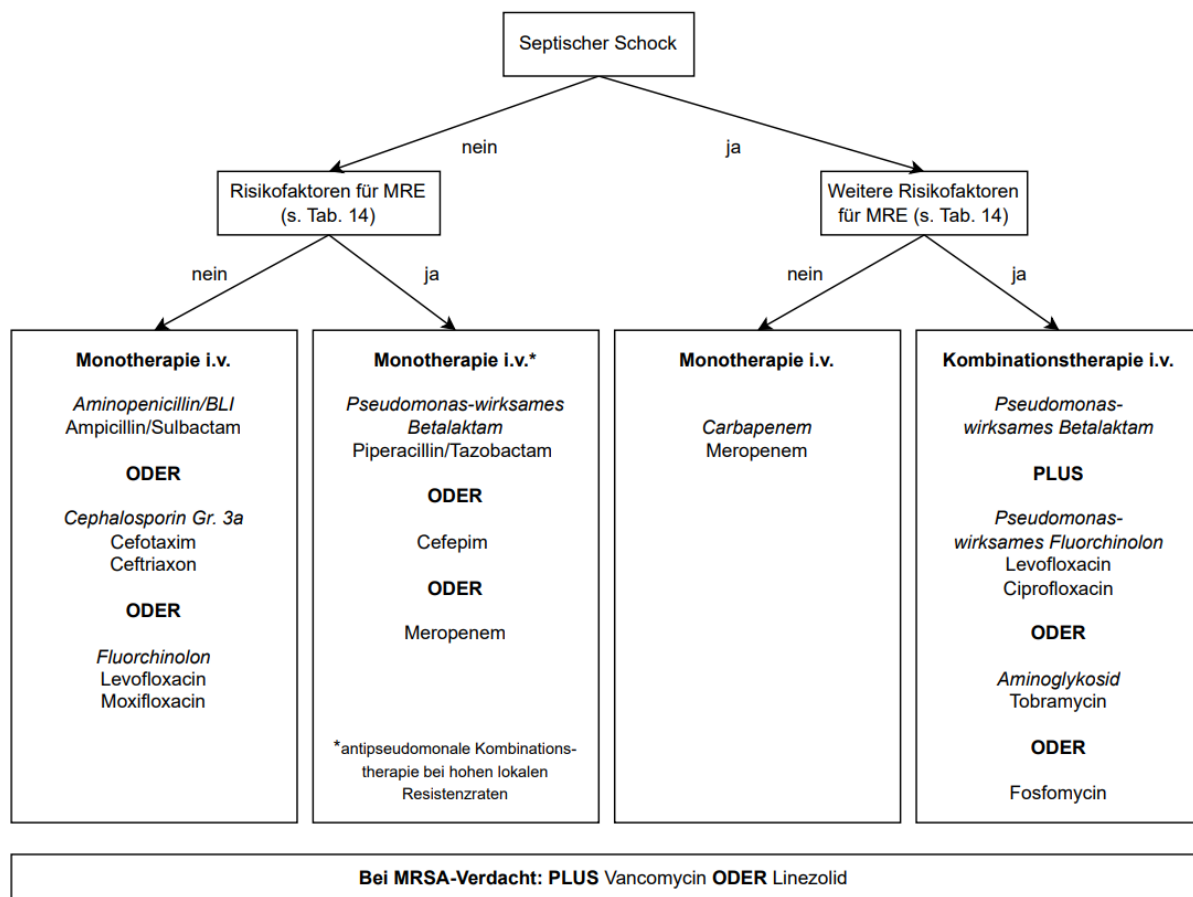
Bei Verdacht auf MRSA-Infektion sollten bei Vorliegen einer Sepsis oder eines septischen Schocks Vancomycin oder Linezolid als gegenüber MRSA wirksame Substanzen hinzugefügt werden (siehe Kapitel 7.7). Bei bekannter ESBL und/oder MRGN-Besiedlung soll ein Therapieschema gewählt werden, welches die entsprechenden ESBL und/oder MRGN miterfasst. VRE gilt nicht als Erreger einer Pneumonie, eine Antibiotikatherapie, die diesen Erreger einschließt, ist nicht erforderlich.

Die hier gegebenen Empfehlungen (Tabelle 20 und Abbildung 1) berücksichtigen die aktuellen epidemiologischen und mikrobiologischen Daten in Deutschland (siehe Kapitel 5). Die detaillierten Angaben zu den Dosierungen können auch der Tabelle 19 entnommen werden. Weitere Empfehlungen zur Kombinationstherapie werden in Kapitel 7.2 besprochen.

Tabelle 20. Kalkulierte Therapie bei nosokomialer Pneumonie

Patienten OHNE septischem Schock			
OHNE erhöhtem Risiko für MRE (Tabelle 14)		MIT erhöhtem Risiko für MRE (Tabelle 14)	
Aminopenicillin/BLI		Pseudomonas-wirksames Betalaktam	
Ampicillin/Sulbactam	3-4 x 3 g i.v.	Piperacillin/Tazobactam	4 x 4,5 g i.v.
Amoxicillin/Clavulansäure	3 x 2,2 g i.v.	ODER	
ODER		Cefepim	2 – 3 x 2 g i.v.
Cephalosporin Gr. 3a		ODER	
Ceftriaxon	1 x 2 g i.v.	Meropenem	3 x 1-2 g i.v.
Cefotaxim	3-4 x 2 g i.v.		
ODER			
Fluorchinolon			
Moxifloxacin	1 x 0,4 g i.v. oder p.o.		
Levofloxacin	2 x 0,5 g i.v. oder p.o.		
Patienten MIT Septischem Schock			
OHNE weiterem Risikofaktor für MRE (Tabelle 14)		MIT weiterem Risikofaktor für MRE (Tabelle 14)	
Monotherapie		Kombinationstherapie	
Carbapenem		Pseudomonas-wirksames Betalaktam	
Meropenem	3 x 1-2 g i.v.	PLUS	
		Pseudomonas-wirksames Fluorchinolon	
		Ciprofloxacin	3 x 0,4 g i.v.
		Levofloxacin	2 x 0,5 g i.v.
		ODER	
		Aminoglykosid	
		Tobramycin	1x 6 mg/kg i.v.
		ODER	
		Fosfomycin	3 x 4-5 g i.v.
Bei MRSA-Verdacht PLUS			
Glykopeptid			
Vancomycin		Initialdosis 15-20 mg/kg (bei sehr schweren Infektionen 25-30 mg/kg, maximal 3000mg) Erhaltungsdosis (1h): Dosierung nach Spiegelbestimmung (TDM), Zielspiegel: intermittierende Dosierung 15-20 mg/l, kontinuierliche Gabe 20-25 mg/l	
ODER			
Oxazolidinon			
Linezolid		2 x 0,6 g i.v. oder p.o.	

Abb. 1: Flussdiagramm zur kalkulierten Therapie der HAP



7.1.1.1 Prolongierte Infusionsdauer und Therapeutisches Drug Monitoring von Betalaktam Antibiotika

Profitieren bestimmte Patientengruppen von einer prolongierten Infusion einer Betalaktam-Therapie?		
14. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Bei kritisch kranken Patienten sollte nach initialer loading dose eine prolongierte Applikation von hierfür geeigneten Betalaktam-Antibiotika bevorzugt eingesetzt werden. <i>Schwache Empfehlung, Empfehlungsgrad B</i>	
	Niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ Niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ (182–186) Starker Konsens	Sterblichkeit Klinische Heilung

Experimentelle Studien zeigen, dass die Vorhersage der Wirksamkeit von Antibiotika am besten durch die Berücksichtigung von pharmakodynamischen (PD) und pharmakokinetischen (PK) Parametern erfolgen kann (187). Antibiotika können basierend auf ihren Abtötungskinetiken in drei Gruppen eingeteilt werden: 1. konzentrationsabhängig (z.B. Aminoglykoside), 2. konzentrations- und zeitabhängig (z.B. Fluorchinolone, Tigecyclin, Vancomycin, Daptomycin, Linezolid) und 3. zeitabhängig (z.B. Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme) (188).

Bei konzentrationsabhängig wirksamen Antibiotika ist ein hohes Verhältnis aus Spitzenkonzentration (C_{max}) zu minimaler Hemmkonzentration (MHK) ausschlaggebend für die Wirkung. Bei zeitabhängig wirksamen

Antibiotika ist die Zeit entscheidend, in der die freie Konzentration des Antibiotikums oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) eines Erregers liegt ($fT > MHK$). Für Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme wurden $fT > MHK$ -Werte von mindestens 50 %, 60-70 % bzw. mindestens 40% des Dosisintervalls ermittelt. Eine Möglichkeit, die Wirksamkeit von Betalaktam-Antibiotika zu verbessern, ist somit die Verlängerung der Infusionsdauer auf 3-4 Stunden oder die kontinuierliche Infusion über 24 Stunden.

Auf Grundlage einer systematischen Literatursuche wurden fünf aktuelle systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierten Applikation (3-4 Stunden oder kontinuierliche Infusion) mit der intermittierenden Bolusgabe von Betalaktam-Antibiotika in Hinblick auf die Endpunkte Sterblichkeit, klinische Heilung, Nebenwirkungen und dem Auftreten antibiotikaresistenter Bakterien untersucht haben (182–186). Alle Arbeiten berichteten Ergebnisse für die Endpunkte Sterblichkeit und klinische Heilung, vor allem bei kritisch kranken Intensivpatienten mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Infektionen, jedoch in der Mehrzahl mit pulmonalem Fokus. Nur eine systematische Übersichtsarbeit berichtete über das Auftreten von Nebenwirkungen und antibiotikaresistenten Bakterien (184).

Zusammenfassend ergibt sich mit geringer Qualität der Evidenz eine verringerte Sterblichkeit und eine verbesserte klinische Heilung unter prolongierter Applikation von Betalaktam-Antibiotika bei kritisch kranken Patienten. Aufgrund dessen wird empfohlen, bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock eine prolongierte Infusion von β -Laktam-Antibiotika bevorzugt durchzuführen. Für das Auftreten von Nebenwirkungen und antibiotikaresistenter Bakterien ist aufgrund der geringen Anzahl von Studien keine Aussage möglich.

Patienten mit einer (akut oder chronisch) stark eingeschränkten Nierenfunktion oder Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhalten, profitieren möglicherweise nicht wesentlich von einer prolongierten Applikation von β -Laktam-Antibiotika, da bei diesen Patienten unabhängig von der Verabreichungsmethode eine verminderte (renale) Arzneimittel-Clearance und folglich eine höhere Betalaktam Exposition zu erwarten ist. Bei Patienten mit supranormaler Nierenfunktion („augmented renal clearance“ = $GFR \geq 130 \text{ ml/min/m}^2$) hingegen besteht auch trotz einer verlängerten bzw. einer kontinuierlichen Infusion von Betalaktam-Antibiotika ein signifikantes Risiko für eine Unterdosierung. In diesen Fällen muss die Tagesdosis und/oder Applikationsfrequenz erhöht werden.(189).

Zur raschen Erzielung eines therapeutischen Wirkspiegels bei Therapiebeginn soll zunächst eine initiale Bolusgabe (i.d.R. 50 % der Einzeldosis ausreichend) bei kritisch kranken Patienten verabreicht werden. Unmittelbar im Anschluss an diese Kurzinfusion kann eine prolongierte oder kontinuierliche Infusion über 3-4 bzw. 24 Stunden mittels Spritzenpumpe fortgeführt werden.

Eine kontinuierliche Applikation (über 24 Stunden) ohne regelmäßige und zeitnahe (d.h. Ergebnismitteilung $\leq 24 \text{ h}$) Kontrolle der Blutspiegel (TDM) darf nicht durchgeführt werden, da hier die Gefahr der dauerhaften Unterschreitung der PK/PD-Ziele besteht (z.B. bei hoher MHK des Erregers oder bei gesteigerter Antibiotika Clearance) (190).

Bei Patienten mit prolongierter Infusion, die ein hohes Risiko für subtherapeutische Konzentrationen haben (z.B. $GFR > 130 \text{ ml/min}$ oder Erreger mit hoher MHK) ist ein TDM geeignet, um zu überprüfen, ob die Konzentration im Zielbereich liegt.

Für die Durchführung und Interpretation der TDM-Ergebnisse ist ein fundiertes Wissen zu Pharmakokinetik und -dynamik der Substanz unumgänglich und eine interdisziplinäre (Intensivmediziner, Infektiologen,

Labormediziner, Mikrobiologen) erforderlich und interprofessionelle Zusammenarbeit (klinische Pharmazeuten) im Rahmen eines TDM-Programms empfohlen.

Inwiefern eine individuelle Steuerung der Dosierung durch ein TDM, sowohl aus Gründen der Toxizität als auch der Effektivität, einen Benefit für Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie bringt, ist noch nicht endgültig geklärt. 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 %) (191). Hingegen konnte in der bisher größten randomisierten, kontrollierten Studie der Nutzen einer TDM-gesteuerten Therapie mit Piperacillin/Tazobactam bei 254 Patienten mit Sepsis/septischem Schock (62 % mit einer Pneumonie als Fokus), im primären Endpunkt, dem mittleren SOFA-Score als Marker der Organdysfunktion, nicht gezeigt werden (190).

Bei Patienten mit einer eingeschränkten oder supranormalen Nierenfunktion („augmented renal clearance“ = $\text{GFR} \geq 130 \text{ ml/min/m}^2$), bzw. bei Patienten mit einer Nierenersatztherapie sollte die Dosis individuell angepasst werden. Hilfreich hierfür sind Online Simulations/Dosiskalkulations-Tools wie z.B. CADDY (Calculator to Approximate Drug-Dosing in Dialysis) oder www.dosing.de und www.clincalc.com.

Insbesondere bei Patienten mit supranormaler Nierenfunktion („augmented renal clearance“ = $\text{GFR} \geq 130 \text{ ml/min/m}^2$), bei hyperdynamer Kreislauftsituation mit hohem Herzzeitvolumen (HZV) oder hoher Volumensubstitution erscheint eine höhere Dosierung von v.a. hydrophilen Antibiotika (z.B. Betalaktam-Antibiotika) sinnvoll.

Allgemeine Grundsätze zur Dosierung

Grundlage der Dosisempfehlungen des Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee (NAK) sind die Empfehlungen der EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) zur Dosierung von Antibiotika bei Erwachsenen. Mit Unterstützung des BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) wurde vom NAK eine nationale, erweiterte und kommentierte Fassung, angepasst an Deutschland-spezifische Dosierungen, erstellt (<https://www.nak-deutschland.org/dosierungstabellen.html>).

Es wird zwischen einer Standarddosierung und einer hohen Dosierung unterschieden (siehe Tabelle 19). Die hohe Dosis ist bei bestimmten Indikationen oder bei bestimmten Erregern indiziert und soll bei Antibiotika eingesetzt werden, die als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) auf dem Antibiotogramm berichtet worden sind, sofern nicht eine Anreicherung des Antibiotikums am Infektionsort erfolgt (z.B. Betalaktam-Antibiotika bei Infektionen des Harntrakts). Hintergrund für die grundlegende Überarbeitung der Dosisempfehlungen durch die EUCAST in den vergangenen Jahren war die Beobachtung, dass mit den bis dato empfohlenen Standarddosierungen bei ausgewählten Substanzen eine adäquate Antibiotikaexposition nicht in jeder Situation gewährleistet war. So konnte zum Beispiel für Piperacillin/Tazobactam in Studien gezeigt werden, dass mit der bisherigen Standard- Dosierung (4,5 g alle 8 h über 30 min) nicht bei allen Patienten mit

- einer nosokomialen Pneumonie
- mit Fieber in Neutropenie und
- mit einer Infektion durch einen Erreger mit einer Resistenz gegen ein oder mehrere Cephalosporine der dritten Generation

eine ausreichende Antibiotikaexposition erreicht werden kann und dass dies mit einer höheren Sterblichkeit einhergeht. Die neue Standarddosierung, bei der eine Dosissteigerung (4,5 g alle 6 h über 30min) oder eine Verlängerung der Infusionsdauer (4,5 g alle 8 h über 4h) empfohlen wird, führt hingegen bei der Mehrzahl der Patienten zu einer adäquaten Antibiotikaexposition für sensibel („S“) getestete Erreger (192–195). Bei Erregern, bei denen Piperacillin/Tazobactam als „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) auf dem Antibiogramm berichtet wird (typisch *P. aeruginosa*), ist diese neue Standarddosierung jedoch auch unzureichend und es wird die Gabe einer „hohen Dosierung“ in dieser Situation empfohlen (4,5 g alle 6h über 3 Stunden).

Da bei Therapiebeginn i.d.R. der verursachende Erreger und dessen Resistenzverhalten nicht bekannt ist, soll je nach individuellem Risikoprofil des Patienten (z.B. hohes Risiko für *Pseudomonas aeruginosa*, Patient mit hoher GFR oder schwerer Krankheitsverlauf) bereits in der kalkulierten Therapiesituation erwogen werden, die empfohlene hohe Dosierung zu wählen. Dies soll sicherstellen, dass auch Infektionen mit Erregern, bei denen zur erfolgreichen Therapie die „hohe Dosis“ eines Antibiotikums erforderlich ist, von Beginn an adäquat therapiert werden. Nach Erhalt des Antibiogramms soll die Dosis entsprechend angepasst werden.

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion soll mindestens die erste Dosis in voller Höhe gegeben werden und die nachfolgende Dosis entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung angepasst werden.

7.1.2 Antifungale Substanzen

Bei dem Hinweis auf eine IPA (CT-Thorax und GM-Test aus der BAL +/- PCR) sollte möglichst frühzeitig eine antimykotische Therapie eingeleitet werden. Als Erstlinientherapie für die invasive pulmonale Aspergillose (IPA) wird Voriconazol, Isavuconazol oder liposomales Amphotericin B empfohlen (Tabelle 21) (196). Alternativ kann Posaconazol, bei geringerer Datenlage, in Betracht gezogen werden. Bei Verdacht auf eine IPA ist eine frühzeitige Antimykotika-Therapie entscheidend, um die hohe Letalität zu reduzieren (197).

TDM ist für alle Azole empfohlen (CAVE-Arzneimittelinteraktionen) (198). Der Ziel-Talspiegel sollte bei Voriconazol >1-2 µg/ml liegen, aber nicht höher als 5–6µg/ml. Die erste Messung sollte am Tag 2-5 erfolgen und nach 1 Woche wiederholt werden. Weitere Messungen sind erforderlich bei Dosisänderung, neuer Komedikation mit Risiko der Interaktion, Änderung der Applikationsform (i.v. auf oral) oder bei Therapieversagen. Für Isavuconazol gibt es bisher keine allgemeine Empfehlung für ein TDM, es sollte aber bei fehlendem therapeutischem Ansprechen in Betracht gezogen werden. Für Posaconazol ist ebenfalls ein TDM zu empfehlen (Ziel-Talspiegel >1 µg/ml).

Die Therapiedauer der IPA hängt vom Therapieansprechen und der Immunrekonstitution ab und wurde in der letzten Aspergillus Leitlinie 2017 mit 3 bis >50 Wochen angegeben. Eine Therapiedauer von mindestens 2 Monaten erscheint empfehlenswert (128). Ein Wechsel von einer intravenösen auf eine orale Therapie ist nach klinischer Stabilisierung möglich.

Bei Therapieversagen sollte eine Identifikation auf Speziesebene angestrebt werden (molekulargenetisch und kulturell), um eine „Durchbruchs-Pilzinfektion“ erkennen zu können bzw. um eine phänotypische Resistenztestung zu ermöglichen. In Deutschland liegt die Azol-Resistenz bei *A. fumigatus* um 3 % (199). Bei einem Therapieversagen ist, neben dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, ein Wechsel der Substanzklasse zu empfehlen. Bei einer Erstlinientherapie mit einem Azol sollte auf liposomales Amphotericin B gewechselt werden (CAVE fehlende Wirkung bei z.B. *Scedosporium spp.*).

Eine primäre antimykotische Kombinationstherapie ist nicht empfohlen. Für nicht-neutropene Patienten mit anderen Risikofaktoren für eine IPA gibt es keine generelle Empfehlung für eine antimykotische Prophylaxe.

Tabelle 21. Antimykotische Therapie

	Applikation	Dosierung	Therapeutisches Drug-Monitoring	Dauer	Wichtige Nebenwirkungen
Voriconazol	i.v., p.o. (Tabl. oder Suspension)	Tag 1: 2x6 mg/kg i.v. Ab Tag 2: 2x4 mg/kg i.v.	Ziel-Talspiegel >1–2 µg/ml (nicht höher als 5–6 µg/ml); Messung am Tag 2–5 + nach 1 Woche bzw. bei neuen Aspekten	Mindestens 2 Monate (Umstellung von i.v. auf p.o. im Verlauf möglich)	Hepatotoxizität, neurologische Nebenwirkungen, Halluzinationen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Verlängerung der QT-Zeit
Isavuconazol	i.v., p.o.	Tag 1 + 2: 3x200 mg i.v. Ab Tag 3: 1x200 mg i.v.	Nicht allgemein empfohlen (Ziel-Talspiegel 2-5 µg/ml am Tag 5)	Mindestens 2 Monate (Umstellung von i.v. auf p.o. im Verlauf möglich)	Hepatotoxizität Verkürzung der QT-Zeit
Posaconazol	i. v., p. o. (Tbl. oder Suspension)	Tag 1: 2x300 mg i.v. ab Tag 2: 1x300 mg i.v.	Ziel-Talspiegel >1 µg/ml	Mindestens 2 Monate (Umstellung von i.v. auf p.o. im Verlauf möglich)	Hepatotoxizität
Liposomales Amphotericin B	i.v.	1x3 mg/kg	Nicht erforderlich	Mindestens 2 Monate (ggf. Umstellung auf p.o. Azol möglich)	Nephrotoxizität, Ototoxizität (deutlich geringer als bei konventionellem Amphotericin B)

7.1.3 Antivirale Substanzen

Es gibt nur wenige Untersuchungen, die die Rolle der typischen Atemwegsviren bei der nosokomialen Pneumonie untersucht haben. Eine aktuelle Arbeit aus USA hat 174 Patienten mit nosokomialer Pneumonie untersucht (27). In ca. einem Viertel der Patienten (22,4 %) wurden Atemwegsviren nachgewiesen. Im Einzelnen fanden sich Rhinovirus (n = 19), Influenza (n = 7), Parainfluenza (n = 6), Coronavirus (n = 5), und Metapneumovirus (n = 4). Von diesen Viren gibt es nur für Influenza zugelassene antivirale Medikamente, welche bei einem Nachweis verabreicht werden sollten. Hier sind die Neuraminidase-Inhibitoren Zanamivir und Oseltamivir zu nennen. Beide verhindern durch Hemmung der Neuraminidase die Freisetzung von Inflenzaviren (200). Die Wirksamkeit ist bei Immungesunden innerhalb von 48 Stunden nach Infektion am größten und nimmt danach deutlich ab. Beide Medikamente sind zur Therapie und auch zur Prophylaxe der Influenza in Deutschland zugelassen.

Zanamivir sollte in einer Dosierung von 2x tgl. 600 mg über einen Zeitraum von 5-10 Tagen als intravenöse Infusion angewendet werden. Die Dosierung von Oseltamivir beträgt 2x 75 mg oral über 10 Tage. Zur Therapie einer nosokomialen SARS-CoV2 Pneumonie wird auf die aktuellen Empfehlungen der entsprechenden Leitlinie verwiesen (94).

7.2 Mono- versus Kombinationstherapie

Welche Patienten profitieren von einer kalkulierten Kombinationstherapie aus zwei gegenüber gramnegativen Erregern wirksamen Antibiotika?		
15. Empfehlung		
Evidenz-basiert	<p>Bei Patienten mit septischem Schock und dem Vorliegen eines weiteren Risikofaktors für MRE (Tabelle 14) sollte initial eine kalkulierte Kombinationstherapie erfolgen.</p> <p>Bei Patienten mit septischem Schock und erhöhtem Risiko für <i>P. aeruginosa</i> (Tabelle 14) sollte bis zum Vorliegen des Ergebnisses der Erregerempfindlichkeitsprüfung eine <i>P. aeruginosa</i>-wirksame Kombinationstherapie erfolgen.</p> <p><i>Schwache Empfehlung, Empfehlungsgrad B</i></p>	
	Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ (201–209) Starker Konsens	Sterblichkeit

Eine frühzeitig wirksame antiinfektive Therapie ist bei Patienten mit Sepsis (Organversagen) und/oder septischem Schock mit einer höheren Überlebensrate verbunden (210). Ein Antibiotikum mit einer hohen Resistenzrate gegen den zu erwartenden Erreger ist für eine Monotherapie in dieser Patientengruppe damit ungeeignet (211).

Entsprechend Tabelle 20, Abbildung 1 wird eine Kombinationstherapie in Fällen eines septischen Schocks mit mindestens einem weiteren Risikofaktor empfohlen.

Bei Patienten mit nachgewiesener Infektion mit Carbapenem-resistenten gramnegativen Erregern und Bakteriämie konnte bei Patienten mit geringerer Krankheits-Schweregrad kein Nachteil einer initialen Monotherapie gesehen werden (212). Diese Befunde sprechen dafür, dass der Wert einer frühzeitigen Kombinationstherapie vor allem in der Vermeidung einer inadäquaten Initialtherapie bei Patienten mit hohem Krankheits-Schweregrad wie einem septischen Schock und Risiko von Infektionen mit gramnegativen MRE besteht.

Die Kombination für gramnegative MRE besteht typischerweise aus einem Betalaktam-Antibiotikum mit Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa* und einem Fluorchinolon oder Aminoglykosid (siehe Tabelle 20).

Meta-Analysen, systematische Reviews und RCTs mit dem Ziel der Evidenzprüfung zu kalkulierten Kombinationstherapien bei VAP liegen vor und beleuchten dabei ganz unterschiedliche Fragestellungen in unterschiedlichen Patientengruppen bzw. Substanzklassen (Patienten mit Pneumonie allgemein, mit MRE-Infektionen, mit *P. aeruginosa* Bakteriämie, Patienten mit und ohne septischen Schock, mit Infektionen mit CR-gramnegativen Erregern, Monotherapie mit Tigecyclin oder mit Colistin bei Infektionen mit MRE) (201–208). Diese Studien sind auch Teil eines systematischen Reviews und Metaanalyse zur Kombinationstherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis (208). Hier konnte kein Vorteil bzgl. Sterblichkeit und weiteren Endpunkte wie sekundäre Infektionen, Beatmungsdauer, Intensivaufenthalt, Krankenhausaufenthalt oder der Notwendigkeit der Nierenersatztherapie für die Kombinationstherapie ermittelt werden, allerdings mit deutlich eingeschränkter Qualität und Quantität der Daten (208).

In einer weiteren Metaanalyse zur Kombinationstherapie bei 8504 Patienten aus 50 Studien (13 RCTs, 15 prospektiven Studien, 34 retrospektiven Kohortenstudien) wurde ein Überlebensvorteil für kritisch kranke

Patienten mit septischem Schock berichtet, wobei die Aussagekraft dieser Analyse wegen der methodischen Limitationen ebenfalls eingeschränkt ist (204). Für Patienten mit geringer Krankheitsschwere (keine Sepsis, kein Organversagen) gab es Hinweise für eine höhere Sterblichkeit unter der Kombinationstherapie (204). Als mögliche Ursachen werden die direkte Toxizität der antibakteriellen Substanz, Selektion von resistenten Erregern, Resistenzentwicklung und Infektionen mit *Clostridioides difficile* genannt (213).

In einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie zur Therapie der VAP mit Nachweis von *P. aeruginosa* wurde nur dann ein Vorteil der initialen Kombinationstherapie erkennbar, wenn auf diese Weise das Risiko einer ineffektiven Monotherapie vermieden wurde (214). In einer Meta-Analyse zur Kombinationstherapie bei Blutstrominfektionen und nosokomialer Pneumonie mit *P. aeruginosa* konnten wenige ältere RCTs, prospektive Kohortenstudien und zumeist retrospektive Observationsstudien eingeschlossen werden. Sie zeigten keinen Vorteil für eine kalkulierte Kombinationstherapie (203). Mit geringer Evidenz konnte in einer prospektiven Observationsstudie gezeigt werden, dass in einer Subgruppenbetrachtung von Infektionen mit Nachweis von *P. aeruginosa* eine zusätzliche Aminoglykosid-Therapie zusätzlich zu einer adäquaten Monotherapie mit einem Betalaktam-Antibiotikum ebenfalls keinen Überlebensvorteil ergab (215). Die Kombination mit einem Aminoglykosid war sogar mit einem höheren Letalitätsrisiko in der gezielten Therapie verbunden (215).

Die CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute, USA) sieht die Grenzwerte für *Pseudomonas aeruginosa* bei Aminoglykosiden zuletzt kritisch. Bei der EUCAST werden schon seit einigen Jahren keine Werte mehr für den Einsatz von Aminoglykosiden als Monosubstanz bei systemischen Infektionen angegeben. Somit sind Aminoglykoside keine optimalen Kombinationspartner.

In Bezug auf Fluorchinolone als Kombinationspartner wurde in einer älteren Studie die Monotherapie mit Meropenem mit einer kalkulierten Kombinationstherapie von Meropenem und Ciprofloxacin verglichen. Die 28-Tage-Sterblichkeit war (bei niedriger Sepsisrate) nicht unterschiedlich, wobei in einer Subgruppe mit Infektionen durch MRE (90% *P. aeruginosa*) ein besseres mikrobiologisches Ansprechen für die Kombinationstherapie ermittelt werden konnte (216).

Zusammenfassend entscheiden Krankheitsschwere (Organversagen/septischer Schock), lokale Resistenzrate, Risikoprofil des Patienten für resistente Erregern (MRE/ *P. aeruginosa*) und die Toxizität über die Indikation für eine Kombinationstherapie und die Substanzwahl.

Eine protrahierte antibakterielle Kombinationstherapie ohne Nachweis von Erregern erscheint bei mangelhafter Evidenz nicht gerechtfertigt und erfordert eine Deeskalation der antibakteriellen Therapie (siehe Kapitel 7.5) bzw. eine erweiterte Diagnostik (Viren, Pilze, immunologische Grunderkrankungen, beatmungsassoziierter Lungenschaden, kardiopulmonale Genese) (217).

7.3 Inhalative antimikrobielle Therapie

Sollte bei Patienten mit VAP zusätzlich zur systemischen eine inhalative Antibiotikatherapie durchgeführt werden?	
16. Empfehlung	
Evidenz-basiert	<p>Eine inhalative Antibiotikatherapie zusätzlich zur systemischen Therapie sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden.</p> <p><i>Schwache Empfehlung, Empfehlungsgrad B</i></p>

Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ (218–221) Starker Konsens	Sterblichkeit Antibiotikagabe
--	--

Auf Grundlage einer systematischen Literatursuche wurden vier Übersichtsarbeiten (218–221) mit Bewertung der Evidenz zur Wirksamkeit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit VAP auf die Sterblichkeit, die Eradikationsrate sowie die Verweil- und Beatmungsdauer identifiziert. Es konnten mit moderater Qualität der Evidenz kein Einfluss auf die Sterblichkeit und Behandlungsdauer, aber verbesserte Eradikationsraten unter allgemeinen inhalativen Antibiotikatherapien gezeigt werden. Ein erhöhtes Auftreten von renalen Nebenwirkungen wurde nicht gesehen.

Hervorzuheben ist die Metaanalyse von Tang et al., in der eine additive Antibiotika-Inhalationstherapie bei VAP untersucht wurde (219). Zwar konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden (relatives Risiko (RR) 1,00, 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,82-1,21), aber im Vergleich zur alleinigen intravenösen Therapie wurde eine höhere klinische Heilungsrate (RR 1,13, 95% KI 1,02-1,26) und eine häufigere mikrobiologische Eradikation (RR 1,45, 95 % KI 1,19-1,76) in der mit inhalativen Antibiotika kombinierten Therapie beobachtet. Allerdings war die inhalative Antibiotikagabe mit einem erhöhten Risiko für einen Bronchospasmus assoziiert.

Die hohen lokalen Konzentrationen im Bronchialsystem nach Inhalation von Antibiotika könnten insbesondere bei Infektionen mit MRE vorteilhaft sein. Die lokale Applikation vermindert den Selektionsdruck auf das Darmmikrobiom und kann bei vorbestehender Niereninsuffizienz einen Vorteil bringen. Unklar ist die Penetration aerosolierter Antibiotika in das betroffene Lungenparenchym insbesondere bei beatmeten Patienten mit schweren Infektion der Lunge, so dass die Deposition des inhalierten Medikamentes hier möglicherweise nicht ausreicht (222).

In der Metaanalyse von Valachis und Kollegen konnte ein verbessertes Outcome (klinisches Ansprechen, mikrobiologische Eradikation und infektionsassoziierte Letalität) unter zusätzlich inhalativer Colistinapplikation bei allerdings geringem Evidenzgrad und ohne Effekt auf die Gesamtsterblichkeit gesehen werden (220). Eine weitere Metaanalyse anhand von 12 Studien mit 812 Patienten fand einen Vorteil hinsichtlich des klinischen Ansprechens, ebenfalls bei methodischen Limitationen mit einer unterpowernten Analyse (223).

Welche Patienten profitieren von einer zusätzlichen inhalativen Antibiotikatherapie?		
17. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Bei Vorliegen multiresistenter gramnegativer Erreger, die nur gegenüber Colistin und/oder Aminoglykosiden empfindlich sind, sollte eine ergänzende inhalative Therapie mit hierfür geeigneten Verneblern zusätzlich zur systemischen Antibiotikatherapie erwogen werden. <i>Schwache Empfehlung, Empfehlungsgrad B</i>	
	Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ (218–221) Starker Konsens	Klinisches Ansprechen

Die aktuelle Leitlinie der IDSA/ATS (36) empfiehlt eine inhalative Antibiotikatherapie zusätzlich zur systemischen Antibiotikatherapie bei HAP/VAP durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger, die nur noch auf Aminoglykoside und Polymyxine sensibel sind, oder bei Nachweis von *A. baumannii* mit Sensibilität ausschließlich gegenüber Polymyxinen.

Insbesondere bei Patienten, die systemisch nicht ausreichend oder nur unter Inkaufnahme erheblicher Toxizität behandelbar sind, kann die inhalative Therapie sinnvoll sein.

In einer prospektiven Observationsstudie wurden Patienten mit VAP und Nachweis eines sensiblen *P. aeruginosa* oder *A. baumannii* und intravenöser Therapie mit Patienten und Nachweis multiresistenten *P. aeruginosa* oder *A. baumannii* mit einer inhalativen Colistintherapie in hoher Dosis (3x5 Mio IE) mit und ohne intravenösem Aminoglykosid über 3 Tage hinsichtlich klinischer Heilung und Letalität verglichen (224). Hierbei war die Gruppe der multiresistenten Erreger und unter der Inhalation von Colistin der systemischen Therapie nicht unterlegen.

Allgemeines

Wenn inhalative Antibiotika bei einer nosokomialen Pneumonie eingesetzt werden, sollte auf den Einsatz geeigneter Verneblersysteme geachtet werden, um eine ausreichende Deposition und optimale Tröpfchengröße zu gewährleisten. Erläuterungen zur Technik der Inhalationstherapie auf der Intensivstation ist bei den Zusatzdokumenten zu dieser Leitlinie zu finden. Alle inhalativen Antibiotika können bei VAP nur „off label“ eingesetzt werden.

7.4 Reevaluation der Therapie

Wann und nach welchen Kriterien soll das Therapieansprechen evaluiert werden?	
18. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>Eine Reevaluation des Patienten soll 48-72 Stunden nach Beginn der Therapie erfolgen, hierzu gehört eine Überprüfung der initialen Verdachtsdiagnose, die Beurteilung des klinischen Verlaufs, der Ergebnisse der initialen Diagnostik einschließlich der Laborparameter, der mikrobiologischen Diagnostik und ggf. der Bildgebung im Verlauf.</p> <p>Hat sich klinisch und aus der Zusammenschau der Befunde die Verdachtsdiagnose einer HAP nicht bestätigt, soll die Antibiotikatherapie beendet werden. Ergibt die Diagnostik eine Sepsis/ einen septischen Schock mit anderem Fokus, soll die Therapie angepasst werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p>
	Starker Konsens

48-72h nach Therapiebeginn soll eine systematische Reevaluation des klinischen Ansprechens sowie eine Bewertung der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik erfolgen.

Zu diesem Zweck sind folgende Parameter relevant:

- klinisches Ansprechen (Gasaustausch inkl. Oxygenierungsindex und ggf. Beatmungsparameter, Vitalparameter inkl. Temperatur)
- Verlauf der Laborparameter (CRP, PCT), aber auch der Organfunktionsparameter (z.B. Herz, Niere, Leber, Laktat)
- Befunde der Bildgebung (Röntgen-Thorax, Sonographie des Thorax, ggf. CT des Thorax)
- Vorliegende mikrobiologische Ergebnisse
- auf Intensivstation serielle Bestimmung von ITS-Scores (z.B. SOFA)

Sowohl eine Verbesserung der klinischen Parameter und der Organdysfunktion (Oxygenierungsindex, Körpertemperatur, SOFA-Score) als auch ein Abfall von CRP oder PCT an Tag 3-4 sind mit einer günstigen

Prognose bei HAP assoziiert (83,86–88,225–227). Eine solche Assoziation besteht für beide Biomarker auch bei Patienten mit VAP (87).

Angesichts der Unsicherheiten in der Diagnostik impliziert die Evaluation des klinischen Ansprechens durch o.g. Parameter auch eine Reevaluation der Diagnose. Dies gilt sowohl für die HAP des nichtbeatmeten Patienten als auch für Patienten mit VAP, wenngleich aus unterschiedlichen Gründen: im ersteren Fall liegt häufig keine hinreichende mikrobiologische Diagnostik vor, bei VAP resultieren die diagnostischen Unsicherheiten aus der Röntgenthorax-Diagnostik, der antimikrobiellen Vorbehandlung sowie der meist höheren Komplexität der klinischen Situation des Patienten.

In einem Teil der Fälle kann eindeutig das Vorliegen einer VAP bestätigt bzw. verworfen werden. Wird sie bestätigt, soll eine mögliche Deeskalation bzw. Fokussierung der Therapie überprüft und die weitere Therapiedauer festgesetzt werden (siehe Kapitel 7.5 und 7.6).

In einer Vielzahl von Fällen bleibt das Vorliegen einer HAP bzw. VAP ungewiss. Ein strukturierter Umgang mit diesen Ungewissheiten erscheint daher im Hinblick auf dieses Dilemma hilfreich.

Ein solches Schema soll das Bewusstsein aller an der Behandlung Beteiligten für den jeweils geltenden Grad der Ungewissheit schärfen. Zudem ermöglicht es, dass alle Beteiligten zu jeder Zeit (also auch alle Diensthabenden und in Vertretung Stehenden) die Grundlage des jeweils aktuellen therapeutischen Vorgehens nachvollziehen können.

Die Autoren der Leitlinie schlagen daher vor, bei Patienten mit VAP sechs diagnostische Konstellationen zu unterscheiden (siehe Tabelle 22). Die erste Konstellation ist dabei klinisch so selten, dass sie vernachlässigt werden kann.

Dieses Schema kann grundsätzlich auch bei HAP verwandt werden, setzt allerdings das Vorhandensein einer initialen mikrobiologischen Untersuchung unter Einschluss der Untersuchung von respiratorischen Materialien (TBAS oder BALF) voraus.

Tabelle 22. Diagnostische Konstellationen nach erster Evaluation des Therapieansprechens bei Patienten mit VAP (neben dem Röntgenbefund können auch Befunde aus anderer Bildgebung (Sonographie des Thorax, CT des Thorax) hinzugezogen werden)

Diagnose Pneumonie	Histologie / Röntgen	Quant.Kultur (BALF* oder TBAS**)
I sicher	Histologie positiv	$\geq 10^4$ (10^5) KBE/mL
II wahrscheinlich	eindeutiges Infiltrat	$\geq 10^4$ (10^5) KBE/mL
III möglich	eindeutiges Infiltrat	$\geq 10^2$, $< 10^4$ (10^5) KBE/mL
IV fraglich	fragliches Infiltrat	jedwedes Ergebnis
V ausgeschlossen	Infiltrat nicht persistierend	negativ
VI unklar	eindeutiges Infiltrat	negativ

Dabei muss folgendes beachtet werden:

- die Tabelle berücksichtigt nur die bakteriologische Untersuchung respiratorischer Sekrete. Die Ergebnisse von Blutkulturen müssen zusätzlich einbezogen werden;
- die Ergebnisse der viralen und mykologischen Diagnostik müssen ebenfalls berücksichtigt werden;
- viele Patienten sind antimikrobiell vorbehandelt. Dies reduziert die Aussagekraft negativer bzw. nicht signifikanter Resultate der mikrobiologischen Untersuchungen erheblich; daher sind mikrobiologische Befunde immer auf der Basis der bestehenden Vorbehandlungen zu interpretieren;
- bei nicht-intubierten Patienten stehen mikrobiologische Ergebnisse häufig nicht zur Verfügung. Die Reevaluation kann sich daher häufig nur auf das klinische Bild und Inflammationsparameter stützen (analog zur CAP).

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen bzw. Ergänzungen entspricht diesen diagnostischen Konstellationen jeweils ein mögliches therapeutisches Vorgehen, das in Tabelle 23 zusammengefasst ist.

Wie ersichtlich, sind nur in den Konstellationen I, II und V eindeutige Empfehlungen zur weiteren Therapie möglich; in III, IV und VI müssen die regelhaften Vorgehensweisen in jedem Setting definiert, im Einzelfall aber auch kalkulierte klinische Entscheidungen getroffen werden. Selbstverständlich muss bei ausgeschlossener VAP und Detektion einer alternativen Infektionsquelle bzw. Vorliegen eines septischen Schocks eine antimikrobielle Therapie auf der Basis dieser Indikationen erfolgen.

Die Optionen unter Konstellation VI sind insbesondere beim Therapieversagen relevant (Kapitel 7.8).

Tabelle 23. Diagnostische Konstellationen mit möglichem therapeutischem Vorgehen bei Patienten mit VAP (Virologische und mykologische Befunde müssen gesondert berücksichtigt werden)

Klinische Konstellation	Strategie	Rationale
Klinischer Verdacht auf VAP	Quantitative Kulturen TBAS Kalkulierte Therapie	Vorgehen evident
Reevaluation nach 48-72 h; sechs klinische Konstellationen:		
VAP sicher oder wahrscheinlich (I oder II)	Fortführung der Therapie Adjustierung nach plausiblen mikrobiologischen Befunden	Vorgehen evident
VAP möglich, Kulturergebnisse nicht signifikant (III); <i>keine akute Organdysfunktion</i>	Individuelle Abwägung	Vorgehen nicht gesichert; <u>Therapie eher fortführen</u> , ggf. verkürzen
VAP fraglich, Jedwede Kulturergebnisse (IV); <i>keine akute Organdysfunktion</i>	Individuelle Abwägung	Vorgehen nicht gesichert <u>Therapie eher absetzen</u> , ggf. verkürzen Reduktion des Selektionsdrucks und der Exzess- Letalität durch Übertherapie
VAP ausgeschlossen (V); <i>Keine akute Organdysfunktion</i>	Beendigung der Therapie	Vorgehen evident
VAP unklar (VI); <i>keine akute Organdysfunktion</i>	Zweite kalkulierte Therapie <i>oder</i> Steroidkurs <i>oder</i>	Gründe für fehlenden Erregernachweis wahrscheinlich (z.B. antimikrobielle Vorbehandlung) Mögliche Organisierende Pneumonie

	Biopsie oder Beendigung der Therapie	Therapeutische Konsequenz wahrscheinlich Diffuser Alveolarschaden wahrscheinlich
Alternative Infektionsquelle oder <i>Akute Organdysfunktion / septischer Schock</i>	Fortsetzen bzw. Adjustierung der Therapie	Vorgehen evident

7.5 Deeskalation und Fokussierung der Therapie

Wann kann die Antiinfektive Therapie deeskaliert werden?		
19. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Bei Patienten mit klinischer Stabilisierung soll die Therapie auch ohne Erregernachweis deeskaliert werden. <i>Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A</i>	
	Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ (38,228–232) Starker Konsens	Sterblichkeit Eradikationsrate Beatmungstage Verweildauer

Wann kann die Antiinfektive Therapie fokussiert werden?		
20. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Bei Patienten mit mikrobiologischem Nachweis eines relevanten Erregers soll die Therapie fokussiert werden. <i>Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A</i>	
	Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ Sehr niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖ (38,212,228,231–233) Starker Konsens	Sterblichkeit Eradikationsrate Beatmungstage Verweildauer

Es konnten 5 systematische Übersichten und 8 Kohortenstudien identifiziert werden, die zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalation sowie Fokussierung der Therapie herangezogen wurden (38,212,228–233). Die Definition der Deeskalation wurde in den Studien uneinheitlich angewandt. Am besten untersucht ist die Deeskalation von einer Kombinations- auf eine Monotherapie sowie von Breitspektrum auf eine gezielte Therapie nach mikrobiologischem Ergebnis. Nicht in allen Studien werden die unterschiedlichen Deeskalationsmöglichkeiten getrennt.

In einer spanischen multizentrischen prospektiven Observationsstudie wurden 244 kritisch kranke Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf 24 Intensivstationen eingeschlossen (212). Bei 94 Patienten hätte aufgrund des nachgewiesenen Erregers eine Fokussierung der Therapie durchgeführt werden können, bei 56 Patienten

erfolgte diese. Im Vergleich der Gruppen zeigte sich eine höhere Wirksamkeit auf die Letalität nach Fokussierung der Therapie. In einer Sekundäruntersuchung aus Kanada und den USA ergab sich für die fokussierte Therapie ein besseres Outcome mit einer geringeren Anwendungsdichte von Breitspektrumantibiotika (232).

Bei einer VAP aufgrund von *P. aeruginosa* führte die Deeskalation auf eine Monotherapie nach Erhalt des Antibiotogramms in einer monozentrischen retrospektiven Studie nicht zu einer erhöhten Sterblichkeit (229). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine prospektiven Kohortenanalyse bei Patienten mit einer Bakteriämie mit *P. aeruginosa* (234). Die Deeskalation auf eine wirksame Monotherapie war kein Nachteil im Vergleich zu einer weiter verabreichten Kombination.

Ebenso konnte auf chirurgischen Intensivstationen gezeigt werden, dass eine Deeskalation zu keiner erhöhten Letalität bei kritisch kranken Patienten geführt hat (228). Hier ging es ebenfalls vor allem um die Deeskalation von einer Kombinations- auf eine Monotherapie. In einer weiteren kleineren retrospektiven Untersuchung bei Patienten mit VAP aus Malaysia gab es unter der Deeskalation von einer Breitspektrum- auf eine schmalere Therapie keine erhöhte Sterblichkeit (230). Eine ähnliche Arbeit mit ebenfalls retrospektivem Design zeigte eine Verkürzung der Behandlungsdauer (231).

Somit zeigte sich sowohl für eine Deeskalation aufgrund des klinischen Ansprechens als auch aufgrund vorliegender mikrobiologischer Befunde kein Unterschied in der Sterblichkeit. Viele der Studien weisen Qualitätsmängel auf, weshalb die Evidenz nur moderat ist. Für Beatmungsdauer, Verweildauer, Antibiotikakate und das Auftreten rekurrenter Infektionen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied. Zur Beantwortung der Frage, ob eine Selektion multiresistenter Erreger durch eine Deeskalation verhindert werden kann, fehlen methodisch adäquate Studien.

7.6 Therapiedauer

Wie lange sollte eine nosokomiale Pneumonie mit Antibiotika behandelt werden?		
21. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Die Therapiedauer sollte bei gutem Ansprechen des Patienten 7-8 Tage betragen. Im Einzelfall sind längere Therapiedauern erforderlich (z.B. <i>S. aureus</i> Bakteriämie, nicht sanierbares Empyem, Abszess).	
	<i>Schwache Empfehlung, Empfehlungsgrad B</i>	
	Hohe Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Hohe Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Hohe Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ (235–241) Starker Konsens	Sterblichkeit Liegedauer Klinische Heilung Selektion MR-Erreger

In den letzten zwei Jahrzehnten sind mehrere prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien bei Patienten mit Ventilator-assoziierte Pneumonie zum Vergleich einer kürzeren (7-8 Tage) gegenüber einer längeren (10-15 Tage) Therapiedauer durchgeführt worden (237–241). In einer aktuellen Meta-Analyse (235), die diese fünf Studien mit insgesamt 1069 Patienten mit beatmungsassoziierte Pneumonie einschließt unterschied sich eine kürzere Therapiedauer gegenüber einer längeren Therapiedauer hinsichtlich der Endpunkte Sterblichkeit,

Liegedauer, Rückfall-Rate und dem Auftreten multiresistenter Erreger bei der Behandlung der beatmungsassoziierten Pneumonie nicht. Dies gilt auch für die Gruppe von Patienten mit einer HAP aufgrund von gramnegativen Non-Fermentern. In drei der fünf eingeschlossenen Studien wurden anhand von Subgruppenanalysen insgesamt 340 Patienten mit HAP bei gramnegativen Non-Fermentern (davon überwiegend mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*) untersucht. Hier fand sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rekurrenz bzw. der Rückfallrate zwischen der längeren und der kürzeren Therapiedauer (Odds ratio (OR) = 1.90, 95% CI 0.93-3.33, p = 0.05 und OR = 1.76, 95% CI 0.93-3.33, p = 0.08) ebenso auch kein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der 28-Tage-Sterblichkeit (OR = 1.24, 95% CI 0.92-1.67, p = 0.16). Zur Therapiedauer der nosokomialen Pneumonie bei nicht beatmeten Patienten gibt es keine Studien.

Bei der Interpretation der Studien zur Therapiedauer der nosokomialen Pneumonie gilt es zu berücksichtigen, dass die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die ein schweres ARDS oder einen septischen Schock hatten, gering war. Patienten mit struktureller Lungenerkrankung, wie z. B. Bronchiektasen, sowie Lungenabszessen und Empyemen sind regelhaft ausgeschlossen worden (242). In der iDIAPASON Studie wurden Patienten mit bereits vor Beginn der HAP dokumentiertem kulturellen Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* in respiratorischen Materialien ausgeschlossen (237).

Zusammenfassend scheint eine Therapiedauer von sieben bis acht Tagen bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und gutem klinischen Ansprechen ausreichend zu sein. Bei Patienten mit Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* als Erreger der HAP können ebenfalls sieben bis acht Tage als Therapiedauer erwogen werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Patienten mit struktureller Lungenerkrankung (Bronchiektasen) oder Lungenabszessen, sowie Patienten mit schwerem ARDS und/oder septischem Schock. Bei diesen Patienten sollte die Therapiedauer individuell festgelegt werden. Eine weitere Ausnahme stellt die HAP durch *Staphylococcus aureus* im Rahmen einer Bakteriämie dar. Diese wird als komplizierte *S. aureus* Bakteriämie eingestuft und in der Regel vier Wochen oder länger therapiert (243,244).

Sollte ein PCT-gestützter Algorithmus bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie eingesetzt werden, um die Behandlungsdauer mit Antibiotika zu verkürzen?		
22. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Ein PCT-gestützter Algorithmus kann bei Patienten mit HAP/VAP eingesetzt werden, um die Behandlungsdauer mit Antibiotika zu verkürzen. <i>Empfehlung offen, Empfehlungsgrad 0</i>	
	Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖ (84,245–250) Mehrheitliche Zustimmung	Sterblichkeit Antibiotikage

Diese Fragestellung wurde in den letzten Jahren durch mehrere, prospektive, randomisierte Studien und zwei aktuelle Meta-Analysen untersucht (84,246–250). Alle aufgeführten Primärstudien konnten im Rahmen eines definierten Protokolls der PCT-Bestimmung und der Reaktionen auf die PCT-Werte (mit der Möglichkeit des „overrulings“ durch die Kliniker) eine Reduktion der Antibiotikatherapiedauer mit Hilfe von PCT-gestützten Algorithmen demonstrieren. Mit Ausnahme von De Jong et al. (mediane Therapiedauer 5 Tage (3-9) in der

PCT-gesteuerten Gruppe vs. 7 Tage (4-11) in der Kontrollgruppe) konnte jedoch in keiner dieser Studien eine Reduktion der Therapiedauer auf unter sieben Tage in der Interventionsgruppe gezeigt werden.

De Jong et al. konnten in ihrer Studie mit 1575 eingeschlossenen, kritisch-kranken Patienten mit Sepsis und septischem Schock (davon zwei Drittel mit einem pulmonalen Fokus) darüber hinaus eine signifikant geringere Sterblichkeit in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (20 % versus 27 %, Differenz 6,6 %, 95 % KI 1,3–11,9) zeigen (248). Auch nach einem Jahr war dieser Unterschied noch signifikant (36% versus 43 %, Differenz 7.4 %, 95% KI 1,3-13,8). Dieses Ergebnis führen die Autoren der Studie auf eine möglicherweise in der Interventionsgruppe frühzeitiger durchgeführte Diagnostik und Behandlung nicht-bakterieller Ursachen bei Patienten mit primär niedrigen PCT-Werten zurück. Daneben spielt möglicherweise auch eine Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch eine kürzere Behandlungsdauer eine Rolle. Eine wichtige Limitation der Studie ist, dass etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten eine ambulant erworbene Infektion aufwies, somit die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf die nosokomiale Pneumonie zu übertragen sind.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Einsatz eines PCT-gestützten Algorithmus die Therapiedauer mit Antibiotika zwar verkürzen kann, die moderate Evidenz hierfür jedoch größtenteils aus älteren Studien mit deutlich längerer Therapiedauer als 7-8 Tage abgeleitet wird. Die Empfehlung zum Einsatz von PCT wurde daher in mehrheitlicher Zustimmung der Leitliniengruppe von „sollte“ auf „kann“ herabgestuft. Wenn ein Behandler ohnehin kurz dauernde Therapie durchführt, kann durch den PCT-gestützten Algorithmus in der Regel keine weitere relevante Verkürzung erreicht werden. In Kliniken, in denen traditionell lange (>8 Tage) behandelt wird, kann ein vordefinierter PCT-Algorithmus zur Verkürzung der Therapiedauer hilfreich sein.

7.7 Gezielte Therapie bei speziellen Erregern

Welche ist die adäquate gezielte Therapie bei einem Nachweis von Infektionen mit: ESBL-oder AmpC-bildenden Enterobacterales - Carbapenem-resistenten Enterobacterales - <i>Acinetobacter baumannii</i> - <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ?	
23. Empfehlung	
Experten-konsens	<p>ESBL-bildende Stämme: Bei ESBL-positiven Enterobacterales sollen Carbapeneme eingesetzt werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p> <p>AmpC-bildende Stämme: Bei Enterobacterales mit einem relevanten Risiko für eine AmpC Überexpression (<i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i>, <i>Citrobacter freundii</i>) sollte auch bei nachgewiesener in vitro Sensibilität gegenüber Cephalosporinen und/oder Piperacillin/Tazobactam eine gezielte Therapie mit Carbapenemen oder Fluorchinolonen durchgeführt werden. Wurde eine Cefepim-Empfindlichkeit nachgewiesen, kann auch dieses eingesetzt werden.</p> <p><i>Schwache Empfehlung</i></p> <p>CRE-Stämme: Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen sollte - möglichst in Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen- eine Therapie mit einem sensibel getesteten Reserve-Betalaktam (siehe Tabelle 19) erfolgen.</p> <p><i>Schwache Empfehlung</i></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>: Bei Carbapenem-sensiblen <i>Acinetobacter baumannii</i> sollen Carbapeneme als Therapie der Wahl gegeben werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung</i></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>: Zunächst soll die klinische Relevanz des Nachweises geprüft werden. Bei in vitro-Empfindlichkeit sollte Cotrimoxazol (in hoher Dosierung 8-12</p>

	mg/kgKG, bezogen auf Trimethoprim-Komponente), alternativ Levofloxacin oder Moxifloxacin, eingesetzt werden. Bei Resistenz gegenüber Cotrimoxazol sollte eine ergänzende Empfindlichkeitsprüfung auf weitere Therapieoptionen nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen erfolgen. <i>Schwache Empfehlung</i> Wird bei der Empfindlichkeitsprüfung für die genannten Standardsubstanzen ein „I“ (sensibel bei erhöhter Exposition) ausgewiesen, muss die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 19). Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen soll- in Rücksprache mit einem Infektiologen oder Mikrobiologen, eine Therapie mit einem sensibel getesteten Reserve-Beta-Laktam (siehe Tabelle 19) erfolgen. <i>Starke Empfehlung</i>
	Starker Konsens

Pneumonien durch multiresistente Bakterien gehen häufiger als bei anderen Erregern mit einem Therapieversagen einher, vor allem bei inadäquater Therapie (214) oder verzögertem Therapiebeginn (251).

MRSA: Für MRSA konnte gezeigt werden, dass bei angemessener Therapie die Letalität im Vergleich zu MSSA nicht erhöht ist (252). Eine Meta-Analyse basierend auf 7 RCT mit insgesamt 1239 Patienten mit gesicherter MRSA-Pneumonie zeigte ein signifikant besseres klinisches Ansprechen (RR = 0,81, 95% CI = 0,71-0,92) und eine signifikant häufigere MRSA-Eradikation (RR = 0,71, 95% CI = 0,62-0,81) bei Therapie mit Linezolid gegenüber Vancomycin. Bei Nebenwirkungen und Letalität gab es keine signifikanten Unterschiede (253). Da die Wirksamkeit von Linezolid als bakteriostatisches Antibiotikum bei einer pneumogenen MRSA-Blutstrominfektion kaum untersucht ist, sollte bei MRSA HAP mit positiver Blutkultur Vancomycin (alternativ Ceftobiprol s.u.) für die gezielte initiale Therapie erwogen werden.

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 (254). 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.

Ceftobiprol ist eine Alternative für die Monotherapie von Pneumonien, wenn MRSA nachgewiesen wurde und gleichzeitig kalkuliert unter Einschluss gramnegativer Erreger behandelt werden soll (255). Es ist auch eine Alternative zu Vancomycin bei gleichzeitig vorliegender MRSA Bakteriämie (256). Es besitzt die Zulassung für die Therapie von nosokomialen Pneumonien ohne invasive Beatmung.

Die bevorzugte Therapie von nosokomialen MRSA-Pneumonien bleibt dem Ermessen des Klinikers und seiner Einschätzung der Studienlage überlassen.

P. aeruginosa: 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. In einer großen nichtinterventionellen Kohortenstudie war die Monotherapie mit einem pseudomonaswirksamen Betalaktam oder Fluorchinolon der Kombinationstherapie (Betalaktam + Aminoglykosid oder Fluorchinolon) nicht unterlegen (214). Allerdings ging Meropenem gegenüber der Kombination von Ceftazidim und Tobramycin in einer anderen Studie häufiger mit einem Therapieversagen einher, während zugleich die klinische und mikrobiologische Heilungsrate bei Vorliegen anderer Erreger durch Meropenem höher war (257). Subgruppenanalysen von Studien bei Patienten mit Nachweis von *P. aeruginosa*

ergaben für Imipenem eine höhere Rate von Therapieversagen gegenüber Ceftazidim oder Piperacillin/Tazobactam (258–260). Im Vergleich zwischen Imipenem und Ciprofloxacin fanden sich keine Unterschiede in der Eradikation von *P. aeruginosa* (261). In einer weiteren Studie zeigten sich Imipenem, Meropenem und Doripenem äquipotent bezüglich der Rezidivrate und der Letalität (262). Bei Nachweis einer Multiresistenz gegenüber pseudomonaswirksamen Antibiotika war Colistin bislang Mittel der Wahl. Kohortenstudien und daraus abgeleitete Meta-Analysen belegen, dass Colistin den neuen Betalaktamen bzw. Betalaktam/Betalaktamase-Inhibitoren (Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Cefiderocol, Imipenem/Relebactam, Meropenem/Vaborbactam) aufgrund der höheren Nephrotoxizität und des häufigeren Therapieversagens unterlegen war (263).

In der Leitlinie der IDSA zur gezielten Therapie multi-resistenter Erreger werden daher die neuen Betalaktame in Abhängigkeit von der Resistenztestung gegenüber Colistin favorisiert (264). Welches der neuen Betalaktame eingesetzt werden sollte, hängt u.a. davon ab, ob eine Carbapenemresistenz durch eine Kombination von Resistenzmechanismen wie Porinverlust und Effluxpumpen oder durch Carbapenemase(n) bedingt ist und welche Carbapenemasen nachgewiesen wurden.

ESBL- bildende Stämme: Pneumonien durch ESBL-bildende Enterobacterales (vor allem *Klebsiella spp.* und *E. coli*) sind der Behandlung mit einem Carbapenem zugänglich (265). Andere in vitro wirksam getestete Antiinfektiva sollten wegen ungenügender klinischer Wirksamkeit nur nach Rücksprache mit einem Infektiologen/Mikrobiologen eingesetzt werden (266). Einige ESBL-Varianten werden in vitro durch Tazobactam gehemmt. Retrospektive Studien legten nahe, dass bei nachgewiesener in vitro Sensitivität ESBL-Bildner-Infektionen auch durch Piperacillin/Tazobactam behandelt werden könnten. In einer großen randomisierten Studie bei Blutstrominfektionen durch ESBL-Bildner zeigte sich aber eine deutlich erhöhte Sterblichkeit unter Piperacillin/Tazobactam versus Meropenem (12,3 % vs. 3,7 %), so dass geschlossen wurde, schwere ESBL-Bildner Infektionen auch bei nachgewiesener Piperacillin/Tazobactam Sensibilität mit einem Carbapenem zu therapieren (194). Die Studie hatte allerdings gravierende Probleme bei der Empfindlichkeitstestung von Piperacillin/Tazobactam, so dass auch Patienten mit diesem Antibiotikum therapiert wurden, bei denen ein Stamm mit einer MHK im resistenten Bereich vorlag. Zudem war die Letalität fast ausschließlich durch die Grunderkrankungen bedingt. Wenn nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die Isolate MHK-Werte unter 8 mg/l hatten und die hohe Dosierung von Piperacillin/Tazobactam verwendet wurde, war die Differenz wesentlich weniger ausgeprägt (267). Eine Therapie mit Piperacillin/Tazobactam kann deshalb vertreten werden, wenn die Empfindlichkeit des Isolates verlässlich bestimmt wurde und eine ausreichende Dosierung sichergestellt ist.

AmpC-bildende Stämme: Bestimmte Spezies produzieren eine AmpC Betalaktamase, deren Produktion erst bei Kontakt mit einem Betalaktam hoch reguliert wird. *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* und *Hafnia alvei* (bei *Hafnia alvei* bislang nur in vitro Daten) haben ein mittleres bis hohes Risiko für eine klinisch relevante AmpC-Produktion, *Serratia marcescens* und *Morganella morganii* ein niedriges. Eine AmpC Aktivierung kann allerdings auch bei weiteren Spezies auftreten (264). AmpC, die ähnlich ESBL eine Resistenz gegen Cephalosporine und BL/BLI vermittelt, wird in der mikrobiologischen Resistenztestung oftmals nicht nachgewiesen, kann aber bei einer hohen Erregerlast im Patienten zu einem Therapieversagen führen. Lediglich Cefepim zeigt eine gewisse Stabilität gegenüber AmpC. Die EUCAST (192) und die IDSA Leitlinie (264) empfiehlt daher bei folgenden o.g. Spezies keine gezielte Therapie mit einem BL/BLI oder Cephalosporin (Ausnahme: Cefepim bis zu einer MHK ≤ 2 mg/l). Die klinische Datenlage beschränkt sich auf retrospektive Beobachtungen (268,269).

CRE-Stämme: In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Betalaktam-Antibiotika mit einer Wirkung gegen CRE für die Behandlung der nosokomialen Pneumonie zugelassen (270–272). Dabei gilt es zu beachten, dass einige dieser neuen Antibiotika keine ausreichende Wirkung gegen grampositive Erreger haben. Des Weiteren wirken die meisten dieser neuen Antibiotika nur gegen CRE mit einem bestimmten Resistenzmechanismus und meist nur eingeschränkt bei CR-*A.baumannii*. Gegen Erreger mit sogenannten Metallo-Betalaktamasen (z.B. VIM und NDM) haben die neuen Betalaktam-Antibiotika mit Ausnahme von Cefiderocol keine Wirksamkeit. Diese neuen Antibiotika haben den vom Robert Koch Institut neu eingeführten Status „Reserveantibiotikum“ erhalten. Der gemeinsame Bundesausschuss hat Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung dieser Reserveantibiotika definiert: Die Substanzen sollen nur zur gezielten Therapie nach Vorlage eines Antibigrammes und nach Rücksprache mit einem Infektiologen oder Mikrobiologen eingesetzt werden. Eine kalkulierte Therapie ohne Erregernachweis soll nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. In aktuellen Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) und der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) wird der priorisierte Einsatz entsprechend der Spezies und des zugrundeliegenden Mechanismus der Carbapenem-Resistenz beschrieben (264,273,274). Beide Leitlinien heben hervor, dass die neuen Betalaktam-Antibiotika gegenüber Colistin bevorzugt werden sollten, da dies eine deutlich höhere Nephrotoxizität aufweist. In einem der wenigen RCTs, die das neue Betalaktam Meropenem-Vaborbactam mit einer Colistin-basierten Kombinationstherapie bei Infektionen durch Carbapenem-resistente gramnegative Erreger (CR-GN) mit unterschiedlichem Focus vergleicht, trat der kombinierte Endpunkt (Therapieversagen und/oder akutes Nierenversagen) signifikant seltener in der Meropenem-Vaborbactam Gruppe auf (275).

Acinetobacter baumannii: *A. baumannii* weist sehr unterschiedliche Resistenzmuster auf und wird entsprechend dem Antibigramm behandelt. Die Isolate sind oft gegen Ampicillin/Sulbactam, Carbapeneme oder Tigecyclin sensibel (276). Sulbactam hat gegenüber *A. baumannii* eine Ampicillin-unabhängige, eigenständige Wirksamkeit. Die Testung auf Ampicillin/Sulbactam in der Routinediagnostik ist allerdings nicht zuverlässig, so dass diese Option von der Leitliniengruppe nicht empfohlen wird.

Die Datenlage zur gezielten Therapie bei CR-*A. baumannii* ist kontrovers. Dies reflektieren auch die unterschiedlichen Empfehlungen. Cefiderocol, ist das einzige der neuen Betalaktame, dass häufig eine in vitro Wirksamkeit bei CR-*A. baumannii* aufweist. Allerdings zeigte die randomisierte CREDIBLE Studie (n=152), die Cefiderocol mit Colistin-basierter Kombinationstherapie bei CR-GN Infektionen mit unterschiedlichem Focus verglich, eine tendenziell erhöhte Sterblichkeit unter Cefiderocol (34 % vs. 18 %), deren Ursache unklar blieb (272). Da in der CREDIBLE Studie v.a. Patienten mit *A. baumannii* Infektionen (46 %) eingeschlossen wurden, hat die IDSA in o.g. Leitlinie die Cefiderocol-Monotherapie bei *A. baumannii* nur als Alternativsubstanz aufgeführt, die ESCMID spricht sogar eine moderate Empfehlung gegen eine Cefiderocol Monotherapie aus. Die IDSA empfiehlt eine Colistin-basierte Kombinationstherapie, wobei die optimalen Kombinationspartner unklar sind. Eine kürzlich durchgeführte Netzwerk-Metaanalyse zeigte, dass die Kombination von Colistin, Sulbactam und Tigecyclin mit einem besseren klinischen Ansprechen und einer höheren Eradikationsrate verbunden ist. Allerdings hatten die zugrundeliegenden klinischen Studien kleine Stichprobengrößen und eine erhebliche Heterogenität. Die ESCMID verweist auf RCTs, die keinen Vorteil für eine Kombination von Colistin/Meropenem bzw. Colistin/Rifampicin gegenüber einer Colistin-Monotherapie gezeigt haben (201,277,278) und empfiehlt bei in vitro Sensibilität Ampicillin/Sulbactam mit Dosen zwischen 9-48 g/Tag und bei einer Meropenem MHK < 8mg/l eine hochdosierte prolongierte Meropenem-Therapie. Wenn diese Optionen nicht möglich sind, werden Colistin oder eine hochdosierte Tigecyclin-Therapie (doppelte Dosis) empfohlen.

S. maltophilia: 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 (279). Bei Therapiebedürftigkeit wurden Cotrimoxazol (Trimethoprim als entscheidender Wirkstoff-höchste Dosierung) und Tigecyclin eingesetzt (280). Für Cefiderocol liegen wenige Fallberichte vor, die eine Einsetzbarkeit nahelegen. Die Empfindlichkeitstestung ist nach EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) sowie CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) möglich.

7.8 Therapieversagen

Welches Vorgehen sollte bei einem Therapieversagen gewählt werden?	
24. Empfehlung	
Experten-konsens	Bei Therapieversagen sollte eine erneute Diagnostik (z.B. Bronchoskopie mit BAL und erweiterter Erregerdiagnostik, Bildgebung mittels CT-Thorax) zur Klärung der Ätiologie erfolgen. <i>Schwache Empfehlung</i>
	Starker Konsens

Ein Therapieversagen bei HAP kann eine vital bedrohliche Situation darstellen. Bei effektiver Therapie sollte sich, analog zur CAP, innerhalb von 72h eine klinische Stabilisierung einstellen. Mögliche Anzeichen für das Nichtansprechen der Therapie sind:

- (1) fehlende klinische Besserung,
- (2) radiologische Progression,
- (3) fehlende Besserung des SOFA-Scores (Sequential Organ Failure Assessment) (226),
- (4) keine Abnahme des CRPs an Tag 4 (281),
- (5) Isolierung eines neuen Erregers an Tag 3 (282).

Eine allgemein anerkannte Definition des Therapieversagens ist demgegenüber nicht verfügbar.

Die multivariate post-hoc-Analyse eines RCT mit 740 Patienten fand eine fehlende Verbesserung von paO_2/FiO_2 an Tag 3 als unabhängigen Prädiktor für ein Therapieversagen (283). In einer prospektiven Analyse an 335 Patienten konnte zusätzlich eine ausbleibende Besserung des SOFA-Scores an den Tagen 1-5 als unabhängiger Prädiktor für Therapieversagen gefunden werden (226). Ein Therapieversagen kann bei definierten Komorbiditäten (Tabelle 24) zuweilen schwer von einem verzögerten Ansprechen der Therapie unterschieden werden.

Tabelle 24: Komorbiditäten, die ein Therapieansprechen verzögern können

Erkrankung	Folge
COPD	Abhusten und mukoziliäre Clearance gestört
Tumorerkrankung	Kachexie, Immundefunktion gestört, Immunsuppression durch Chemotherapie, verändertes Mikrobiom / Besiedlung
Alkoholerkrankung	Aspiration, Mangelernährung, eingeschränkte Neutrophilenfunktion
Neurologische Erkrankungen	Aspiration, gestörte Clearance von Sekreten

Herzinsuffizienz	Ödem, gestörte Lymphdrainage
Niereninsuffizienz, chronisch	Gestörte Makrophagen- und Neutrophilenfunktion, verminderte humorale Immunität
Diabetes mellitus	Neutrophilenfunktion gestört, zellvermittelte Immunität vermindert
Poststenotische Pneumonie	Bronchiale Obstruktion, gestörte mukozilläre Clearance mit Gefahr des sekundären Lungenabszesses,

Die Ursachen eines Therapieversagens bei HAP sind vielfältig (Tabelle 25 und 26).

Bei Therapieversagen sollte eine erneute mikrobiologische Diagnostik erfolgen. Eine hohe Rate von Sekundärinfektionen wurde bei Patienten mit Schock, Hypothermie und bei Nachweis von *S. aureus* zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gefunden. Ob es sich allerdings tatsächlich um eine Sekundärinfektion handelt oder der Erreger bei der Primärinfektion nicht nachgewiesen wurde, kann nicht immer eindeutig geklärt werden (282). Ca 16 % aller VAP sind polymikrobiell (25). Die erneute Diagnostik kann zudem Erreger mit primärer oder sekundär erworbener Resistenz gegenüber der initialen Antibiotikatherapie finden. Hierbei handelt es sich häufig um schwer zu eradizierende Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* oder MDR-Pathogene.

Die in vielen Studien gefundene leicht überlegene Sensitivität einer invasiven Diagnostik kann in dieser Situation eine bronchoskopische Diagnostik begründen (284,285). Es bestehen jedoch grundsätzlich dieselben Limitationen der quantitativen Kultur wie bei primärer Evaluation (284,286). Die erneute Diagnostik soll vor der Gabe neuer Antibiotika erfolgen (108). Eine Therapiepause („diagnostisches Fenster“) ist nicht indiziert. Zur Klärung der dem Therapieversagen zugrundeliegenden Ursache kann eine erweiterte Bildgebung mit Thorax-CT, Echokardiographie oder Thorax-Sonographie indiziert sein, insbesondere um nicht- infektiöse Ursachen (Tabelle 26) und unsanierte Foci zu detektieren.

Tabelle 25: Gründe für Therapieversagen trotz korrekter Diagnose einer HAP (282)

Grund für Therapieversagen	Mögliche Behandlungsstrategien
Inadäquate Antibiotikatherapie	Eskalation der Behandlung je nach Kulturergebnissen, Gram-Färbung, Risikofaktoren für MDR-Erreger oder Überwachungskulturen
Unzureichende Antibiotikadosierung	Gabe von prolongierten Antibiotikainfusionen, TDM, ggf. Wechsel der antimikrobiellen Therapie, wenn keine ausreichenden Wirkspiegel erreicht werden
Nicht von der Therapie erfasste Erreger (HSV, <i>Aspergillus spp</i>)	Eskalation der antimikrobiellen Behandlung ggf. Erweiterung der Therapie um Virostatika, Antimykotika
Dekompensierte Komorbiditäten oder Grunderkrankungen	Behandlung der Grunderkrankung
Fehlende Fokussanierung	Sanierung des Fokus, z. B. Drainage eines Pleuraempyems
Schwere Pneumonie mit der Folge eines diffusen Alveolarschadens (DAD)	Keine kausale Therapie bekannt

Eine Virus-Diagnostik, insbesondere für Influenza und SARS-CoV2, kann hierbei sinnvoll sein. Bei therapierefraktärer HAP kann auch eine quantitative PCR auf Herpes simplex Virus (HSV) und Cytomegalievirus (CMV) erwogen werden.

Welches Vorgehen sollte bei einem Therapieversagen und positivem HSV-Nachweis gewählt werden?		
25. Empfehlung		
Evidenz-basiert	Bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und molekulargenetischem Herpes-Simplex Nachweis mit einer hohen Viruslast in der BAL, die auf eine Antibiotikatherapie nicht ansprechen, kann bei passendem klinischem Bild (Bildgebung, Ausschluss anderer Pathogene) eine Therapie mit Aciclovir erwogen werden. <i>Empfehlung offen, Empfehlungsgrad 0</i>	
	Hohe Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊕ Niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊖⊖ (287,288) Starker Konsens	Sterblichkeit Liegezeit

Bei Vorliegen eines positiven HSV-Befundes in der BAL (Viruslast > 10⁵ Genomkopien/ml) zeigt sowohl eine systematische Übersicht von 8 Studien (287) als auch eine randomisierte Studie (288) eine Reduktion der Sterblichkeit durch eine Aciclovir-Therapie. In der randomisierten Studie von Luyt et al. zeigte sich eine Hazard Ratio für Tod innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung von 0,61 (95 % KI, 0,37-0,99; p = 0,047) in der Aciclovir-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Demgegenüber konnte in der systematischen Übersicht von Hagel et al. eine reduzierte Krankenhaussterblichkeit bei beatmeten Patienten mit Herpes-Simplex-Viren in den Atemwegen unter Aciclovirtherapie gezeigt werden (RR 0,74, 95% KI, 0,64-0,85) (287).

Da alle Ergebnisse eine Reduktion der Sterblichkeit anzeigen, wurde die Evidenz für eine reduzierte Sterblichkeit unter Aciclovir als moderat bewertet.

In einer randomisierten Studie mit insgesamt 238 Patienten wurden die Beatmungs- und Liegezeit auf Intensivstation untersucht (288). Der HSV-Nachweis erfolgte hierbei im oropharyngealen Abstrich, was die Übertragbarkeit auf die nosokomiale Pneumonie deutlich eingeschränkt. Die Liegezeit auf der Intensivstation konnte in dieser Arbeit von medianen 20 (IQR 12-41) um 3 Tage auf 17 Tage (IQR 7-23) und die Beatmungszeit von medianen 17 (IQR 7-30) um 4 Tage auf 13 (IQR 7-23) Tage gesenkt werden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen lag nicht vor: Die Evidenz für eine Aciclovir-Therapie bei HSV-Nachweis zur Senkung der Liegedauer wird als niedrig bewertet.

Zusammenfassend kann aufgrund der aktuell vorliegenden geringen Evidenz bei Therapieversagen unter Antibiotikatherapie und gleichzeitigem Nachweis von HSV in der BAL mit hoher Viruslast eine Therapie mit Aciclovir erwogen werden. Die Dosierung beträgt 3 x täglich intravenös mit 5 mg/kg über 10-14 Tage und muss bei eingeschränkter Nierenfunktion und unter Nierenersatzverfahren angepasst werden.

Eine CMV-Reaktivierung kann ebenfalls mit einem verzögerten Therapieansprechen bei HAP einhergehen. Eine präemptive Therapie zeigt aber keinen Vorteil und sollte deshalb nicht durchgeführt werden (289).

Bei Intensivpatienten sollte bei Therapieversagen eine Aspergillose in Betracht gezogen werden. In einer prospektiven multizentrischen Studie wurde bei 12 % aller nicht neutropenen Patienten mit Verdacht auf VAP eine mögliche Aspergillose beschrieben (127).

Tabelle 26. Nicht-infektiöse Ursachen für Therapieversagen

Erkrankungen	
Häufig	
Kardiale Ursachen	Linksherzinsuffizienz, Hypertonieherz, Pleuraergüsse

Lungenarterienembolie	Rechtsherzinsuffizienz, Pleuraergüsse
Pulmonale Ursachen	Atelektase Organisierende Pneumonie Diffuser Alveolarschaden (DAD)
Selten	
Immunologische Erkrankungen	Vaskulitis Sarkoidose Eosinophile Pneumonie Diffuse alveoläre Hämorrhagie
Arzneimitteltoxizität	Amiodaron, Methotrexat, Bleomycin, Checkpoint-Inhibitoren u. a.

8 Antibiotic Stewardship

Sollen ABS-Maßnahmen bei der Nosokomialen Pneumonie angewendet werden?		
26. Empfehlung		
Evidenz-basiert	<p>Zum Management der Nosokomialen Pneumonie sollen die Voraussetzungen zur Implementierung von ABS-Programmen gegeben sein.</p> <p>Die Strategien zur Optimierung des Ordnungsverhaltens und zur Therapieoptimierung sollen angewandt werden.</p> <p><i>Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A</i></p>	
	<p>Moderate Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Niedrige Evidenzqualität/ GRADE ⊕⊖⊖⊖</p> <p>(76,290–297) Starker Konsens</p>	<p>Sterblichkeit</p> <p>Liegezeit</p> <p>Therapiedauer</p>

Antibiotic Stewardship (ABS)-Interventionen sollen analog der S3- Leitlinie (Strategien zur Sicherung zur Verbesserung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus) bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie durch ein multidisziplinäres ABS-Team durchgeführt werden (298). Wichtige Strategien zur Optimierung des Ordnungsverhaltens bezogen auf die nosokomiale Pneumonie sind lokale Behandlungsleitlinien/-pfade, Freigaberegungen, Fortbildungen und ABS-Visiten. Behandlungsleitlinien sollten auf der Basis von nationalen Leitlinien erstellt, an lokale Resistenzstatistiken angepasst und geschult werden. Im Rahmen von ABS-Visiten werden antimikrobielle Therapien hinsichtlich Indikation, Substanzwahl, Dosierung, Applikationsart und der Therapiedauer evaluiert. Empfehlungen zur Optimierung können als direktes Feedback erfolgen. Fortbildungen sollten aktiv durchgeführt werden und eine Rückmeldung zur Verschreibungspraxis beinhalten. Strategien zur Therapieoptimierung sollen beim Management von nosokomialen Pneumonien angewandt werden. Dieses betrifft vor allem die Dosisoptimierung sowie das TDM für ausgewählte Antiinfektiva (Kapitel 7.1.1.1), Deeskalation und Fokussierung der Therapie (Kapitel 7.5) und Einhaltung der empfohlenen Therapiedauer (Kapitel 7.6). Eine zentrale Rolle spielt die

Reevaluation der Therapie (292). Eine kalkuliert begonnene Therapie soll bei jedem Patienten erneut geprüft und wenn nötig umgestellt oder beendet werden.

Eine Evidenz für die Vorteile eines ABS bezogen auf nosokomiale Pneumonien gibt es nicht. In einem systematischen Review von Davey et al. konnte für ABS-Interventionen gezeigt werden, dass durch eine erhöhte Compliance die Antibiotikaverordnungen zurückgingen. Die Behandlungsdauer von Infektionen und somit auch die Liegedauer wurden verkürzt, ohne eine erhöhte Letalität oder andere unerwünschte Effekte (291). Ein weiteres Review beschäftigte sich mit dem Einsatz von klinischen Pharmazeuten innerhalb eines ABS-Teams. Hierbei konnte eine Verbesserung des Outcomes in den meisten eingeschlossenen Studien, vor allem was die Therapiedauer mit Antibiotika und Behandlungsdauer betraf, gezeigt werden (293).

Eine Metaanalyse untersuchte einzelne ABS-Interventionen in Bezug auf die Endpunkte klinisches Outcome, Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung und Kosten (295). Es konnte eine Verringerung der Letalität v.a. durch eine leitliniengerechte Behandlung gezeigt werden. Die meisten Studien bezogen sich auf die CAP, einige auf die HAP. Die Interventionen wurden hierbei einzeln untersucht, die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass der Effekt bei Implementierung eines Maßnahmenbündels möglicherweise größer wäre.

Die Umsetzung dieser Strategien sollte durch Anwendung von geeigneten Qualitätsindikatoren regelmäßig überprüft werden. Für die nosokomiale Pneumonie gibt es bislang keine ausreichende Evidenz, für die CAP und die Exazerbation der COPD sind Qualitätsindikatoren beschrieben und untersucht (299,300).

2.	Best practice statement
	Bei Hinweisen auf eine Betalaktam-Unverträglichkeit/ -allergie soll diese überprüft und klassifiziert werden (Delabeling).

Betalaktame sind die am häufigsten verschriebenen und gleichzeitig wirksamsten Antibiotika zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie. Bei vermuteter Allergie / Unverträglichkeit kommen häufig andere weniger effektive Antibiotika zum Einsatz, obwohl bei den meisten Patienten keine Allergie vorliegt. In einer Untersuchung von Shenoy et al. gab jeder 10. Patient Nebenwirkungen wie beispielsweise gastrointestinale Störungen oder Pruritus als Grund für die Allergie-Vermutung an (301). Allergologische Tests zeigten, dass bei 95 % der Betroffenen keine Allergie vorlag (301). Eine Risikobewertung der Therapiemöglichkeiten bei fraglicher Betalaktam-Unverträglichkeit/ -allergie sollte anhand beschriebener Scoringssysteme wie z.B. dem PEN-FAST Score (<https://www.mdcalc.com/calc/10422/penicillin-allergy-decision-rule-pen-fast>) durchgeführt werden. Dadurch kann der Einsatz von alternativen Antiinfektiva mit erhöhtem Risiko von Kollateralschäden bzw. schlechterem klinischen Outcome vermindert werden. Ein Delabeling (Entziehung der Diagnose

Betalaktam-Allergie) sollte bei milderer Allergieformen mittels Anamnese durch ein geschultes ABS-Team erfolgen (302).