



Punkte sammeln auf ...

pains.at

So machen Sie mit:

Das DFP-E-Learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

DFP Punkte Online, per Post, Fax oder E-Mail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter <http://www.pains.at/> zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per Fax: +43 1 330 24 26
- per E-Mail (eingescannter Test) an: monica.friedmann@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 2 DFP Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Monica Friedmann, BA
E-Mail: monica.friedmann@springer.at
pains.at



DFP-Fortbildung

Holger Flick^{1,2} · Maria Hermann^{1,2} · Matthias Urban^{3,4,5} · Michael Meilinger^{1,3,5}

¹ ÖGP-Arbeitskreis „Pulmonale Infektionen und Tuberkulose“, Wien, Österreich

² Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

³ Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien, Österreich

⁴ ÖGP-Arbeitskreis „Beatmung und Intensivmedizin“, Wien, Österreich

⁵ Karl Landsteiner Institut für Lungenforschung und pneumologische Onkologie, Wien, Österreich

Nosokomiale Pneumonien und beatmungsassoziierte Krankenhauserreger

Teil 2: Therapie

Fortbildungsanbieter

Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin

Lecture Board

Ao. Univ.-Prof. Dr. Stefan Winkler, Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien/AKH Wien

Prim. PD Dr. Georg-Christian Funk, Medizinische Abteilung mit Pneumologie, Klinik Ottakring, Wiener Gesundheitsverbund

Einleitung

Nosokomiale Pneumonien gehen für die betroffenen Patient*innen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko einher und sind mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen assoziiert. Die letzten internationalen Leitlinien wurden 2016/2017 veröffentlicht [1, 2]. Dieser zweiteilige Übersichtsartikel beschreibt die wesentlichen diagnostischen und therapeutischen Standards und evidenzbasierte Trends im klinischen Management. Berücksichtigt werden neue Erkenntnisse im Bereich Epidemiologie, Erregerspektrum und Diagnostik (Teil 1) sowie Therapie und neue antimikrobielle Substanzen zur Behandlung multiresistenter Erreger (Teil 2).

Teil 1 dieses Übersichtsartikels wurde in den *Anästhesie Nachrichten*, Ausgabe 3/2022 publiziert [3] und steht als DFP-Fortbildung online unter www.pains.at [4] oder auf www.meindfp.at [5] zur Verfügung.

HAP, VAP, Sepsis und septischer Schock

Der Terminus HAP („hospital-acquired pneumonia“ – im Krankenhaus erworbene Pneumonie) umfasst alle Pneumonie-Formen, welche frühestens 48 h nach stationärer Aufnahme auftreten und deren Inkubationszeit nicht in den Zeitraum vor der Krankenhausaufnahme zurückreicht. Gram-negative Enterobakterien und *Staphylococcus aureus* spielen eine wesentliche Rolle als ursächliche Erreger.

Wichtig. Bestehen zusätzlich Risikofaktoren für das Vorhandensein multiresistenter Erreger (MRE), sind diese ebenfalls zu bedenken. Liegt eine relevante Immunsuppression vor, ist auch mit opportunistischen Virus- und Pilzinfektionen zu rechnen.

Bezüglich den Details zum Erregerspektrum der HAP und zur rationalen HAP-Diagnostik verweisen wir auf Teil 1 dieses Übersichtsartikels [3]. Pneumonien nach einem stationären Krankenhausaufenthalt in den letzten 90 Tagen können ebenfalls als HAP interpretiert werden oder als „CAP mit erhöhtem Risiko für nosokomiale beziehungsweise (bzw.) multiresistente Erreger“ entsprechend der S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie (CAP: „community-acquired pneumonia“) von 2021 [6, 7].

Wichtig. Bei schwerer HAP kann zusätzlich eine Sepsis und im Extremfall ein septischer Schock vorliegen. Septische HAP-Patient*innen wie auch die HAP auf Intensivstation („intensive care unit“, ICU) und speziell die beatmungsassoziierte Pneumonie („ventilator-associated pneumonia“, VAP) haben eine besonders schlechte Prognose. Jegliche Therapieverzögerung oder eine initial fehlgezielte Therapie ist mit einer Erhöhung des Letalitätsrisikos assoziiert [8, 9].

Empirische HAP-Therapie

Obwohl der ursächliche HAP-Erreger und dessen Resistenzprofil initial oft unbekannt sind, muss wie auch bei anderen schweren Infektionen zeitnah eine der Situation angepasste evidenzbasierte und mit hoher Wahrscheinlichkeit effektive antimikrobielle Thera-

pie eingeleitet werden. Diese wird als kalkulierte oder empirische Therapie bezeichnet.

Wichtig. Eine adäquate empirische HAP-Therapie verbessert signifikant den klinischen Behandlungserfolg, ist nebenwirkungsärmer, kostengünstiger und verhindert unnötige Resistenzentwicklungen [1, 10, 11, 12, 13]. Im Gegensatz dazu kann eine ungezielte und im Endeffekt oft nicht indizierte empirische „Breitband“-Therapie (unkritisches „overtreatment“, beispielsweise bezüglich Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* – MRSA – oder Erreger mit „extended spectrum“ Betalaktamasen – ESBL) sogar mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein und das Risiko für Resistenzentwicklungen unnötigerweise erhöhen [14].

Allgemeine Grundregeln der empirischen HAP-Therapie

Im HAP-Management sind essenzielle Grundprinzipien zu beachten, welche die Basis für eine möglichst erfolgreiche Behandlung darstellen. Diese werden im Folgenden kurz umrissen (wir verweisen ergänzend auch auf Teil 1):

- Vor Beginn oder Umstellung der antimikrobiellen Therapie adäquates Material für die mikrobiologische Diagnostik gewinnen (respiratorisches Sekret, Blutkulturen, EDTA-/Citrat-Blut oder Serum für beispielsweise spezifische Virus-/Pilzdiagnostik, Urin für *Legionella*-/Pneumokokken-Schnelltest).
- Die empirische Therapie erfasst das zu erwartende Spektrum, spart aber unwahrscheinliche Pathogene/Resistenzen aus (weder „undertreatment“ noch „overtreatment“). Die antimikrobielle „Bandbreite“ ist dabei abhängig von Schweregrad und Akuität der Infektion, dem spezifischen Risikoprofil der Patient*innen und der aktuellen lokalen epidemiologischen Situation.
- Eine empirische Kombinationstherapie ist nur bei hohem Risiko für MRE oder *Pseudomonas* notwendig. Dabei ist der Begriff „hohes Risiko“ nicht klar definiert, das Risiko steigt aber mit der Zahl der erfüllten Risikofaktoren und der Schwere der vorliegenden Infektion (Tab. 1).
- Bei der Auswahl antimikrobieller Substanzen ist auf potenzielle Nebenwirkungen und individuelle Risikofaktoren Rücksicht zu nehmen (Beispiel: Vorsicht mit Aminoglykosiden bei älteren Patient*innen oder bereits reduzierter glomerulärer Filtrationsrate – GFR). Zu erwartende Nebenwirkungen werden durch regelmäßiges aktives Screening frühzeitig erfasst (siehe unten).
- Substanzen mit einer lokalen Resistenzrate für relevante Erreger von > 10 % sind für eine Monotherapie nicht geeignet.
- Bei antimikrobieller Vorbehandlung sollten möglichst Substanzen aus einer anderen Antibiotika-Klasse verwendet werden (Beispiel: nach Piperacillin/Tazobactam folgt eine Therapie mit beispielsweise Carbapenem oder Cephalosporin).
- Antiinfektiva müssen ausreichend hoch dosiert, initial intravenös appliziert und die Dosis je nach Substanz gegebenenfalls der Nierenfunktion angepasst werden.
- Die Wirksamkeit der empirischen Therapie wird nach circa 72 h reevaluiert. Bei ausbleibender klinischer Besserung sind Komplikationen (beispielsweise Empyem, Lungenabszess), andere

Infektionen, MRE und alternative Diagnosen aktiv auszuschließen.

- Nach Erregeridentifikation und Stabilisierung der klinischen Situation (Therapieansprechen) sollte die Therapie frühzeitig deeskaliert oder fokussiert werden [15, 16].
- Eine Kombinationstherapie ist in der Regel dann nur noch im Einzelfall bei hochgradig resistenten Gram-negativen Erregern sinnvoll.
- Die Therapiedauer beträgt in der Regel acht Tage (Ausnahmen siehe unten).

Wichtig. Folgende Regeln sind zusätzlich bei VAP, schwerer HAP, ICU-HAP oder Sepsis zu beachten:

- Werden die Kriterien einer Sepsis erfüllt (= medizinischer Notfall) oder wird eine ICU-HAP oder VAP diagnostiziert, gilt als Faustregel, die antiinfektive Therapie idealerweise innerhalb der ersten Stunde einzuleiten [17, 18].
- Die Therapie erfasst initial ein breites Erregerspektrum (hit hard, broad and early). Liegt zusätzlich ein hohes MRE- oder *Pseudomonas*-Risiko vor, sollte empirisch mit einer Kombinationstherapie begonnen werden.
- Die Dosierung der Antiinfektiva sollte nach pharmakokinetischen/-dynamischen Prinzipien optimiert werden (beispielsweise Betalaktam-Antibiotika nach initialer Bolus-Gabe als prolongierte Infusion verabreichen, siehe auch unten). Bei bestimmten Substanzen ist ein Drug-Monitoring sinnvoll.
- Bei schwerer Immunsuppression (Tab. 1), aber auch bei ICU-pflichtiger Influenza- oder SARS-CoV-2-Pneumonie („severe acute respiratory syndrome coronavirus“), wird primär auch Pilzdiagnostik veranlasst (in der Regel CT-Thorax, Kulturen, Serum- und BAL-Galactomannan, Serum-(1-3)-beta-D-Glucan, gegebenenfalls auch PCR; BAL: bronchioalveoläre Lavage). Bei hohem Risiko für eine invasive Pilzinfektion (Candidämie, *Pneumocystis*-Pneumonie, invasive Aspergillose) und schwerem Krankheitsbild sollte bis zum Ausschluss empirisch auch eine antifungale Therapie eingeleitet werden.

Österreich und Deutschland gelten noch nicht als klassische Hochinzidenzländer für MRE. Wie bereits im Teil 1 erwähnt, stagnieren aktuell die nosokomialen MRE-Raten und sind teils sogar leicht rückläufig. Somit können in Österreich (bei sonst fehlenden individuellen MRE-Risikofaktoren und günstiger lokaler epidemiologischer Situation) zur empirischen HAP-Therapie auf Normalstation in der Regel traditionelle antimikrobielle Substanzen verwendet werden (orientierend siehe Tab. 1).

Wichtig. Da in Österreich lokal in einzelnen Krankenhäusern oder in Risikobereichen (beispielsweise Stationen mit hohem Anteil an Bronchiektasen-Patient*innen oder Lungentransplantierten, hämatologische Stationen, ICU) höhere MRE-Raten auftreten können, ist eine regelmäßige Information der klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzte durch das zuständige mikrobiologische Labor – beispielsweise in Form von jährlichen Resistenzberichten – zu empfehlen.

Nebenwirkungsreiche MRE-Reservesubstanzen (wie Colistin, Amikoglykoside, Linezolid, Glykopeptide), kostenintensive oder die in

den letzten Jahren zugelassenen „neuen“ Antibiotika (Tab. 2) sollten nur bei relevantem MRE-Risiko, hoher lokaler Resistenzrate, Nachweis eines MRE oder wenn traditionelle Substanzen kontraindiziert bzw. in vitro unwirksam sind, zum Einsatz kommen (Tab. 1 und 3). Dieses Szenario ist in Österreich besonders in den oben genannten Risikobereichen relevant, da hier ein höherer Anteil an MRE-Infektionen im Vergleich zu Normalstationen zu finden ist. Die Förderung von Antibiotika-Stewardship-Programmen kann in diesem Setting den Antibiotikaverbrauch und damit assoziierte Kosten signifikant reduzieren [19].

Prolongierte Infusionsdauer bei schwerer HAP

Bei schwerer HAP und/oder Infektion mit Gram-negativen Erregern mit grenzwertig erhöhter MHK (minimale Hemmkonzentration) ist für Breitband-Betalaktam-Antibiotika wie beispielsweise Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Ceftazidim oder Cefepim nach initialer Bolus-Gabe eine Verlängerung der Infusionsdauer auf mehrere Stunden zur pharmakokinetischen Verbesserung der Wirksamkeit empfehlenswert. Zusätzlich sollte bei kritisch kranken Patient*innen ein Drugmonitoring erfolgen [24]. Hierdurch kann ein im Vergleich zur üblichen Kurzinfusion deutlich besseres Ansprechen beispielsweise von *Pseudomonas*-wirksamen Betalaktam-Antibiotika mit einer Reduktion der Mortalität von 30% erreicht werden [25].

Allgemeine Therapiedauer

Bei gutem Therapieansprechen (klinischer und laborchemischer Besserung), unkompliziertem Verlauf und empfindlichem Erreger sollte die Therapiedauer auch bei *MRSA- und Acinetobacter-spp.*-assoziierter HAP/VAP leitliniengerecht 7–8 Tage nicht überschreiten [1, 2].

Wichtig. Unter folgenden Umständen kann eine Verlängerung der Therapiedauer bei bakterieller HAP dennoch empfehlenswert sein [6, 26]:

- schwere Bronchiektasenerkrankung
- schwere Immunsuppression
- Empyem, Lungenabszess, einschmelzende Pneumonien oder superinfizierte Kavernen
- verzögertes Therapieansprechen (nur langsam regrediente Entzündungsparameter)
- initial inadäquate antimikrobielle Therapie
- Nachweis einer Bakteriämie durch Gram-negative Erreger oder *Staphylococcus-aureus*
- Nachweis von „extensively drug resistant“ (XDR)/„pandrug resistant“ (PDR) oder Carbapenem-resistenten Enterobakterien

Ob bei einer VAP mit Nachweis von *Pseudomonas* die Therapiedauer generell von 8 auf 15 Tage prolongiert werden soll, ist unverändert umstritten. Eine aktuelle randomisiert, kontrollierte, multizentrische Studie mit 186 ICU-Patient*innen bestätigte jedoch erneut, dass eine lediglich 8-tägige Antibiose die Rezidivrate bei einer *Pseudomonas*-VAP erhöht und auch mit einem tendenziellen Anstieg der Mortalität assoziiert ist [27, 28].

Tab. 1 Empirische Initialtherapie bei HAP in Abhängigkeit von der Schwere der Infektion und dem MRE-Risiko. (Adaptiert nach S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen [5] und Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 [17])		
Keine schwere Infektion, niedriges Risiko für MRE oder <i>Pseudomonas</i>		
1. Wahl: Ceftriaxon 1 × 2 g/d Cefotaxim 3 × 2 g/d	2. Wahl: Levofloxacin ^a 2 × 500 mg/d oder Moxifloxacin ^a 1 × 400 mg/d Ampicillin/Sulbactam ^b 3 × 3 g/d Amoxicillin/Clavulansäure ^b 3 × 2,2 g/d Ertapenem 1 × 1 g/d	
Keine schwere Infektion, niedriges Risiko für MRE aber hohes Risiko für <i>Pseudomonas</i>, beziehungsweise VAP, schwere HAP oder Sepsis (kein septischer Schock), niedriges Risiko für MRE aber auch niedriges Risiko für <i>Pseudomonas</i>		
1. Wahl: Piperacillin/Tazobactam 3 × 4,5 g/d (bei Mukoviszidose 4 × 4,5 g/d)	2. Wahl: Cefepim 3 × 2 g/d Meropenem 3 × 1 g/d (bei Mukoviszidose 3 × 2 g/d)	
VAP, schwere HAP oder Sepsis UND hohes Risiko für MRE oder <i>Pseudomonas</i>		
1. Wahl: Piperacillin/Tazobactam 3–4 × 4,5 g/d Ceftazidim ^c 3 × 2 g/d Cefepim 3 × 2 g/d Meropenem 3 × 2 g/d (bevorzugt bei lokaler ESBL ^d -Inzidenz > 10%)	In Kombination mit: Ciprofloxacin ^c 3 × 400 mg/d oder Levofloxacin 2 × 500 mg/d oder Aminoglykosid	Bei MRSA-Verdacht oder lokaler MRSA-Inzidenz von > 10 % zusätzlich: Linezolid 2 × 600 mg/d oder Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG/d (Talspiegel 15–20 µg/ml oder AUC/MHK 400–600 mg/h/L)
VAP, schwere HAP oder Sepsis UND lokale Inzidenz für MDR-<i>Pseudomonas</i> oder <i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase (KPC⁵) > 5 %		
1. Wahl: Ceftolozan/Tazobactam ^c 3 × 2 g/1 g (bei hoher MDR- <i>Pseudomonas</i> -Inzidenz) Ceftazidim-Avibactam ^c 3 × 2 g/0,5 g (bei hoher KPC ^c -Inzidenz)	In Kombination mit: Ciprofloxacin ^c 3 × 400 mg/d oder Levofloxacin 2 × 500 mg/d oder Aminoglykosid	Bei V. a. MRSA oder lokaler MRSA-Inzidenz von > 10 % zusätzlich: Linezolid 2 × 600 mg/d oder Vancomycin 2 × 15 mg/kg KG/d (Talspiegel 15–20 µg/ml oder AUC/MHK 400–600 mg/h/L)
Empirische Initialtherapie bei Immunsuppression und Risiko für opportunistische Infektionen		
<ul style="list-style-type: none"> – Antibakterielle Therapie wie oben – Zusätzlich unverzügliche fungale, virologische und mykobakterielle Diagnostik (siehe Teil 1) – Bei schwerem Krankheitsbild und hochgradigem Verdacht auf <i>Pneumocystis jirovecii</i>-Pneumonie, invasive Schimmelpilz- oder CMV-Infektion empirische Therapie bis zum Ausschluss der entsprechenden Infektion gerechtfertigt 		
RISIKOFAKTOREN für das Vorhandensein von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (das Risiko für eine <i>Pseudomonas</i> -HAP steigt mit der Zahl der erfüllten Faktoren und der Schwere der Erkrankung)		
<ul style="list-style-type: none"> – Bronchiektasen – Fortgeschrittene chronisch obstruktive Lungenerkrankungen – Vorbekannte chronische <i>Pseudomonas</i>-Infektion/-Kolonisation 		
RISIKOFAKTOREN für das Vorhandensein von MRE (das Risiko für eine MRE-Infektion steigt mit der Zahl der erfüllten Faktoren und der Schwere der Erkrankung)		
<ul style="list-style-type: none"> – Lokale MRE-Rate von > 10 % – Antimikrobielle Breitspektrum-Therapie in den letzten 3 Monaten – Hospitalisierung ≥ 5 Tage (late-onset) – Vorbekannte MRE-Kolonisation/-Infektion in den letzten 12 Monaten – Medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien in den letzten 3 Monaten – Septischer Schock, ARDS, Sepsis-assoziierte Organdysfunktion, Behandlung auf ICU 		
Zusätzliche Risikofaktoren bzgl. MRSA (kein validierter MRSA-Risiko-Score für HAP oder Sepsis verfügbar):		
<ul style="list-style-type: none"> – Vorbekannte MRSA-Kolonisation oder Z. n. MRSA-Infektion, ICU-Aufenthaltsdauer > 6 d, invasive maschinelle Beatmung, rezente Therapie mit Fluorchinolonen oder Cephalosporinen, zentrale Venenverweilkatheter (beispielsweise Dialyse), rezent stattgehabte Operation (beispielsweise Neurochirurgie) 		

Wichtig. Letztendlich kann bei HAP/VAP die Entscheidung zur Beendigung einer antiinfektiven Therapie auch unter Berücksichtigung des Procalcitonin-Verlaufs getroffen werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass bei gutem Therapieansprechen und einem Procalcitonin < 0,25 ng/ml oder einer Procalcitonin-Reduktion von ≥ 80 % die antiinfektive Therapie beendet werden kann [29].

Therapie spezieller Erreger-Gruppen

Im Folgenden wird die Therapie schwer zu behandelnder bakterieller HAP-Erreger (MRE oder potenzielle MRE) in Grundzügen umrissen. Details können in den jeweils angegebenen Literaturquellen nachgelesen werden. Aus Platzgründen wird in diesem Artikel nicht weiter auf die Therapie wichtiger opportunistischer HAP-Erreger wie *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus spp.*, Zytomegalievirus (CMV) und Herpes-Simplex-Virus(HSV)-1 eingegangen.

Tab. 1 (Fortsetzung)
RISIKOFAKTOREN für das Vorhandensein opportunistischer HAP-Erreger (in erster Linie <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Schimmelpilze, CMV, HSV-1, Mykobakterien)
<ul style="list-style-type: none"> – Organ- oder Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation – Chemotherapie solider oder hämatologischer Neoplasien mit und ohne Neutropenie – HIV im Stadium AIDS – Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie bei Autoimmunopathien – Systemische Glukokortikoidtherapie über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen mit einer Erhaltungsdosis ≥ 10 mg/d Prednisolon-Äquivalent (bei ICU-Patienten mit schwerer Influenza- bzw. SARS-CoV-2 Pneumonie oder mit sehr hoher Glukokortikoiddosis auch bereits ab 1 Woche)
<p><i>AIDS</i> „acquired immune deficiency syndrome“, <i>ARDS</i> „acute respiratory distress syndrome“, <i>AUC</i> „area under the curve“, <i>CMV</i> Cytomegalovirus, <i>ESBL</i> „extended spectrum β-lactamase“, <i>HAP</i> „hospital-acquired pneumonia“, <i>HIV</i> „human immunodeficiency virus“, <i>HSV</i> Herpes simplex Virus, <i>ICU</i> „intensive care unit“, <i>KG</i> Körpergewicht, <i>KPC</i> <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemase</i>, <i>MDR</i> „multidrug resistant“, <i>MHK</i> minimale Hemmkonzentration, <i>MRE</i> multiresistente Erreger, <i>MRSA</i> Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>SARS-CoV</i> „severe acute respiratory syndrome coronavirus“, <i>VAP</i> „ventilator-associated pneumonia“</p> <p>^aRote Hand Brief bezüglich möglicher Nebenwirkungen ^bIm Gram-negativen Bereich in Österreich oft schon Resistenzraten von $> 10\%$ ^cNicht ausreichend wirksam im Gram-positiven Bereich (z.B. bei <i>Staphylococcus aureus</i>). Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz zu erwägen ^dESBL: in der Regel Resistenz gegenüber Cephalosporinen (inklusive Cefepim und Ceftazidim) ^eKPC: in der Regel Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Carbapenemen</p>

Methicillin-resistente *S. aureus*: Bei einer lokalen MRSA-Rate von > 10 – 20% (in Österreich auf Normalstationen in der Regel nicht der Fall) sollte das Spektrum der empirischen HAP-Therapie unter Berücksichtigung der Schwere der Infektion auch MRSA erfassen. Zusätzlich sind einerseits spezifische MRSA-Risikofaktoren (Tab. 1) und andererseits Risiken einer ungerechtfertigten MRSA-Therapie (erhöhte Mortalität, Nebenwirkungen, Resistenzentwicklung) abzuwägen [14]. Empirisch wird die konventionelle HAP/VAP-Therapie um Linezolid oder Vancomycin erweitert [30]. Ceftobiprol ist nur für CAP und HAP, jedoch nicht für VAP zugelassen.

Wichtig. Die genannten „first-line“-Medikamente haben relevante Nebenwirkungsprofile, weshalb eine MRSA-Infektion unverzüglich ausgeschlossen (Kultur und wenn möglich auch PCR aus Nasenabstrich, Sputum/BAL) und das MRSA-Antibiotikum so frühzeitig wie möglich wieder abgesetzt werden sollte [31].

Die Wirksamkeit von Linezolid, Vancomycin und Ceftobiprol zur Behandlung einer MRSA-HAP kann als gleichwertig angesehen werden [32, 33]. Bei der VAP ist Ceftobiprol der Kombination von Ceftazidim/Linezolid jedoch unterlegen [34]. Im Einzelfall wird jenes Medikament bevorzugt, welches mit Hinblick auf Begleiterkrankungen und die aktuelle klinische Situation das vermutlich geringste Nebenwirkungsrisiko mit sich bringt. Bei Linezolid sind in erster Linie gastrointestinale Nebenwirkungen, bei längerer Therapiedauer Thrombopenien und Neuropathien häufig. Vancomycin verursacht vordergründig renale Funktionsstörungen, welche dosisabhängig und besonders häufig in Kombination mit Piperacillin-Tazobactam beobachtet werden [35, 36]. Bei Therapie mit Vancomycin sind daher die regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und ein intensiviertes Drugmonitoring obligat. Bezüglich Letzterem wurden bisher in erster Linie Tal Spiegelbestimmungen empfohlen. Inzwischen wird jedoch zunehmend die komplexere Bestimmung der AUC/MIC-Ratio („area under the curve“/„minimal inhibitory concentration“) gefordert (siehe Empfehlung der Infectious Diseases Society of America von 2020 [37]). Teicoplanin wird gelegentlich als weniger nephrotoxische Alternative zu Vancomycin diskutiert. Es liegen für Teicoplanin jedoch nur wenige MRSA-HAP-Studien-

ergebnisse vor und Teicoplanin penetriert Lungengewebe schlechter als Vancomycin.

Als MRSA-Antibiotika der zweiten Wahl können bei einer HAP Tedizolid und Telavancin erwogen werden. Andere MRSA-Antibiotika kommen in der Regel nicht in Betracht (für Clindamycin, Doxycyclin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol liegen nur wenige klinische Daten zur MRSA-HAP vor; Daptomycin wird von Surfactant inaktiviert; Ceftarolin und Tigecyclin sind für die HAP nicht zugelassen).

ESBL-produzierende Enterobakterien, inkl. Pseudomonaden (resistent gegen Cephalosporine wie Ceftriaxon, Ceftazidim, Cefepim, Ceftobiprol): Bei einer lokalen ESBL-Rate von $> 10\%$ sollte eine schwere HAP/VAP in erster Linie mit einem Carbapenem (Meropenem, Imipenem, Ertapenem) therapiert werden. Auch Ceftazidim/Avibactam, Ceftolozan/Tazobactam und Cefiderocol kommen bei ESBL-HAP/VAP in Betracht, sollten jedoch primär bei Carbapenem-Resistenz und speziell bei Carbapenemase-produzierenden Erregern zum Einsatz kommen (siehe unten und Tab. 1, 2 und 3).

Carbapenemase-produzierende MRE (CP-MRE), inkl. CP-Pseudomonaden: Eine Carbapenem-Resistenz (CR) kann nicht nur durch Carbapenemasen (Serin-Carbapenemase = Ampler-Klasse A [u.a. KPC] und D [OXA-Subtypen], Metallo-Carbapenemase = Ampler-Klasse B [NDM, VIM, IMP]) sondern auch durch non-enzymatische Resistenzmechanismen (beispielsweise durch Mutationen in Porin-kodierenden Genen oder gesteigerte Expression von Efflux-Pumpen) bedingt sein [38].

Wichtig. Um bei einer In-vitro-CR das Vorliegen einer Carbapenemase zu bestätigen (und auch einen Überblick bezüglich der lokalen CP-MRE-Rate zu erhalten), sind weiterführende phenotypische, genotypische oder immunchromatografische Untersuchungen notwendig und empfohlen [39].

Die Evidenz zur Behandlung einer CP-MRE-HAP ist begrenzt. Liegt eine CP-MRE-HAP vor, sollte die Therapie unter Berücksichtigung der In-vitro-Sensibilitätstestung zusammen mit MRE-Expert*innen festgelegt werden. Bei nachgewiesener In-vitro-Wirksamkeit können primär weiterhin auch traditionelle Substan-

Tab. 2 Von der European Medicines Agency (EMA) zur HAP-/VAP-Therapie zugelassene neue antibakterielle Substanzen. (Adaptiert nach Bassetti et al. 2022 [20], Yusuf et al. 2021 [21], Paul et al. 2022 [22])

Substanz	Spektrum im MDR-Bereich	Tagesdosis	Kommentar
Ceftobiprol (Zevtera®)	MRSA	3 × 500 mg über je 2 h	Für HAP, aber nicht für VAP zugelassen Auch geeignet für non-MDR <i>P. aeruginosa</i>
Ceftolozan-Tazobactam (Zerbaxa®)	ESBL AmpC CR <i>P. aeruginosa</i> (non-MBL)	3 × 2 g/1 g über je 1 h	Nicht ausreichend wirksam im Gram-positiven Bereich (z. B. bei MSSA)
Meropenem-Vaborbactam (Vabomere®)	ESBL AmpC KPC	3 × 2 g/2 g über je 3 h	Auch geeignet für non-MDR <i>P. aeruginosa</i> Auch geeignet für non-MDR <i>A. baumannii</i>
Imipenem-Relebactam Cilastatin (Recarbrio®)	ESBL AmpC KPC CR <i>P. aeruginosa</i> (non-MBL)	4 × 0,5 g/0,25 g/0,5 g über je 30 min	–
Ceftazidim-Avibactam (Zavicefta®)	ESBL AmpC KPC OXA 48 CR <i>P. aeruginosa</i> (non-MBL)	3 × 2 g/0,5 g über je 2 h	Nicht ausreichend wirksam im Gram-positiven Bereich (z. B. bei MSSA)
Cefiderocol (Fetcroja®)	ESBL AmpC KPC MBL CR <i>P. aeruginosa</i> (CR <i>A. baumannii</i>) <i>S. maltophilia</i>	3 × 2 g über je 8 h	„All-cause“ Letalität für Patient*innen mit CR- <i>A. baumannii</i> -Infektionen und Cefiderocol-Monotherapie möglicherweise erhöht Nicht ausreichend wirksam im gram-positiven Bereich (z. B. bei MSSA)

AmpC AmpC β-lactamases (Betalaktamasen der Klasse C, Resistenz gegenüber Cephalosporinen), **CR** „carbapenem-resistent“, **CRE** „carbapenem-resistent enterobacterales“, **ESBL** „extended spectrum β-lactamase“ (Betalaktamasen der Klasse A/D, Resistenz gegenüber Cephalosporinen inklusive Cefepim und Ceftazidim), **HAP** „hospital acquired pneumonia“, **KPC** *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (Betalaktamasen der Klasse A, Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Carbapenemen), **MBL** „metallo-beta-lactamases“ (Betalaktamasen der Klasse B, Resistenz gegenüber Carbapenemen, Aztreonam ist wirksam, Subgruppen: NDM, VIM, IMP), **MDR** „multidrug-resistent“, **MRSA** Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*, **MSSA** Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus*, **OXA** OXA „β-lactamases“ (Betalaktamasen der Klasse D, Resistenz gegenüber Carbapeneme), **VAP** „ventilator-associated pneumonia“

zen wie Ceftazidim oder Cefepim verwendet werden. Ist dies nicht der Fall, kommen die neuen MDR-Reserveantibiotika Ceftolozan/Tazobactam, Ceftazidim/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, Imipenem/Relebactam/Cilastatin oder Cefiderocol zum Einsatz (Tab. 1 und 2 und 3). Cefiderocol, ein Siderophor-Cephalosporin, gilt aufgrund seines extrem breiten Wirkspektrums als besonders exklusives Reserveantibiotikum und sollte in erster Linie nur bei MDR-Erregern mit zusätzlich auch sehr breiter Carbapenem-Resistenz zum Einsatz kommen. Colistin ist in vielen Fällen ebenfalls wirksam, aber das Nebenwirkungsprofil ist im Vergleich zu den genannten Alternativen ungünstig.

Acinetobacter baumannii: Bei Nachweis von *A. baumannii* ist klinisch zunächst zwischen einer Kolonisation und einer behandlungspflichtigen Infektion zu unterscheiden. Wird von einer relevanten Infektion ausgegangen, richtet sich die Therapie ebenfalls nach der lokalen Resistenzsituation und der In-vitro-Austestung. Bei nachgewiesener Empfindlichkeit kommt primär Ampicillin/Sulbactam zum Einsatz, alternativ ein Carbapenem [40]. Bei einer schweren Infektion oder multiresistentem *A. baumannii* sollte eine Kombinationstherapie angestrebt werden (Tab. 3). Bei In-vitro-Unempfindlichkeit für Ampicillin/Sulbactam kann bei

Carbapenem-Resistenz high-dose Ampicillin/Sulbactam mit beispielsweise Colistin, Tigecyclin oder Minocyclin kombiniert werden. Auch inhalatives Colistin in Kombination mit anderen Antibiotika kommt in Betracht [41].

Cefiderocol ist bei den meisten MDR-*A. baumannii*-Stämmen in vitro wirksam. In einer randomisierten Phase-III-Studie war Cefiderocol bei schweren Infektionen mit CR-MRE im Vergleich zur bestmöglichen Therapie mit anderen Antibiotika formell ähnlich gut wirksam, aber numerisch traten in der Cefiderocol-Gruppe mehr Todesfälle auf, besonders bei Patient*innen mit einer *A. baumannii*-Infektion. Somit sollte Cefiderocol bei *A. baumannii*-Infektionen vorerst nur verwendet werden, wenn keine anderen Optionen zur Verfügung stehen [42].

Stenotrophomonas maltophilia: Wie bei *A. baumannii* ist auch bei Nachweis von *S. maltophilia* klinisch zwischen einer Kolonisation und einer behandlungspflichtigen Infektion zu unterscheiden. Prinzipiell ist *S. maltophilia* per se ein MRE. Mittel der Wahl ist Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMX). Bei Unverträglichkeit oder TMP/SMX-Resistenz ist Levofloxacin Mittel der 2. Wahl (weniger Daten liegen für Moxifloxacin vor). Bei schweren Infektionen wird eine Kombinationstherapie empfohlen (Tab. 3).

Tab. 3 Therapieoptionen bei HAP/VAP durch MDR-Erreger. (Adaptiert nach den Empfehlungen der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID] und der Infectious Disease Society of America [IDSA] von 2022 [22] und Tamma et al. 2022 [23])		
Erreger und Resistenz	Empfehlung entsprechend der vorliegenden Resistenz	Grad der Empfehlung
Enterobakterien		
ESBL	Leichte Infektion: Traditionelle (alte) Substanzen (z. B. Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin/Clavulansäure, Fluorchinolone bei In-vitro-Wirksamkeit)	Schwach
	Sepsis oder Hochrisiko-Infektionen^a: Meropenem oder Imipenem (bei klinischer Stabilisierung im Verlauf Deeskalation nach Antibiogramm)	Stark
Carbapenem-Resistenz (CRE)	Leichte Infektion: Traditionelle Substanzen (bei In-vitro-Wirksamkeit)	Schwach
	Sepsis: Meropenem/Vaborbactam oder Ceftazidim/Avibactam	Schwach
	Tigecyclin ^b nach Möglichkeit nicht (oder nur high-dose) einsetzen	Schwach
Breite Carbapenem-Resistenz (X-CRE)	Cefiderocol (alternativ Aztreonam plus Ceftazidim/Avibactam)	Schwach
Kombinationstherapie bei CRE-Infektionen		
<ul style="list-style-type: none"> – bei guter Empfindlichkeit in der Regel nicht notwendig – bei Sepsis empfohlen, wenn Erreger nur noch auf Colistin, Aminoglykoside, Tigecyclin^b oder Fosfomycin sensibel ist bzw. neue BLBLI nicht verfügbar sind (Einsatz von mehr als einer aktiven Substanz empfohlen) – bei einer Meropenem-MHK ≤ 8 mg/L kann eine Carbapenem Kombinationstherapie mit high-dose extended-Carbapenem-Infusion erwogen werden 		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Keine Carbapenem-Resistenz	Bei In-vitro-Wirksamkeit sollten traditionelle (alte) <i>Pseudomonas</i> -wirksame non-Carbapenem- β -Laktame (z. B. Piperacillin/Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Aztreonam) gegenüber Carbapenemen bevorzugt werden	GPS
Carbapenem-Resistenz	Leichte Infektion: Traditionelle <i>Pseudomonas</i> -wirksame Substanzen (bei In-vitro-Wirksamkeit)	GPS
	Sepsis oder Hochrisiko-Infektionen^a: Ceftolozan/Tazobactam (alternativ bei In-vitro-Wirksamkeit traditionelle <i>Pseudomonas</i> -wirksame non-Carbapenem- β -Laktame als high-dose-extended infusionstherapie oder Imipenem/Relebactam oder Ceftazidim/Avibactam)	Schwach
Kombinationstherapie bei <i>Pseudomonas</i>-Infektionen		
<ul style="list-style-type: none"> – bei guter Empfindlichkeit in der Regel nicht notwendig – bei Sepsis empfohlen, wenn Erreger nur auf Colistin, Aminoglykoside oder Fosfomycin sensibel ist bzw. neue BLBLI nicht verfügbar sind – bezüglich der neuen BLBLI oder Cefiderocol kann aktuell keine Empfehlung für oder gegen eine Kombinationstherapie ausgesprochen werden (fehlende Evidenz) 		
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
Keine Carbapenem-Resistenz	Leichte Infektion: Ampicillin/Sulbactam, Meropenem, Cefepim als Monotherapie Schwere Infektion: Kombinationstherapie	GPS
Carbapenem-resistenter <i>A. baumannii</i> (CRAB)	Sulbactam empfindliche CRAB: Ampicillin/Sulbactam	Schwach
	Sulbactam resistente CRAB: Colistin oder high-dose Tigecyclin ^b (bei In-vitro-Wirksamkeit)	Schwach
	CRAB sollten nicht primär mit Cefiderocol behandelt werden (nur bei fehlendem Ansprechen auf andere Substanzen oder Unverträglichkeit)	Schwach
Kombinationstherapie bei schweren CRAB-Infektionen		
<ul style="list-style-type: none"> – Bei Sepsis wird eine Kombination von zwei in vitro wirksamen Substanzen empfohlen (high-dose Ampicillin/Sulbactam, Carbapenem, Colistin, Aminoglykosid, Minocyclin, high-dose Tigecyclin^b, Rifampicin). – Nicht empfohlen ist jedoch die Kombination von Colistin-Meropenem oder Colistin-Rifampicin (in Studien kein Vorteil gegenüber der Monotherapie) – Bei einer Meropenem-MHK ≤ 8 mg/L kann eine Carbapenem Kombinationstherapie mit High-dose extended-Carbapenem-Infusion erwogen werden 		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
Leichte Infektion: Primär Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Minocyclin oder Levofloxacin als Monotherapie (bei fehlender klinischer Besserung als Kombinationstherapie)		
Schwere Infektion: Trimethoprim/Sulfamethoxazol PLUS Minocyclin, (alternativ zu Minocyclin: Levofloxacin, Tigecyclin ^b , Cefiderocol), alternativ Ceftazidim/Avibactam PLUS Aztreonam		
<p>BLBLI „β-lactam/β-lactamase inhibitor“, CR „carbapenem-resistent“, CRE „carbapenem-resistent enterobacterales“, ESBL extended spectrum β-lactamase (Betalaktamasen der Klasse A/D, Resistenz gegenüber Cephalosporinen inklusive Cefepim und Ceftazidim), GPS „good practice statement“, MHK minimale Hemmkonzentration, X-CRE CRE mit MBL oder breite Resistenz gegen alle anderen einsetzbaren Substanzen (inkl. Ceftazidim/Avibactam oder Meropenem/Vaborbactam)</p> <p>^aHochrisiko-Infektion klassifiziert nach dem INCREMENT Score</p> <p>^bCAVE: Tigecyclin nicht für Pneumonie zugelassen</p>		

Inhalative Antibiotika

Der Einsatz inhalativer Antibiotika (iAB) bei der HAP und speziell bei der VAP wird seit vielen Jahren intensiv diskutiert und wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Im Jahr 2017 sprach sich die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) gegen die routinemäßige Verwendung von iAB bei invasiv-beatmeten Patient*innen aus (Evidenz der klinischen Effektivität im Vergleich zur Standardtherapie gering und Nebenwirkungsrisiko, in erster Linie respiratorische Komplikationen durch Bronchospasmus, in den vorliegenden Studien womöglich unterschätzt) [43]. Die französische HAP-Leitlinie empfiehlt 2018 für ICU-Patient*innen die Anwendung von inhalativem Colistin oder Aminoglykosiden als Option für in vitro empfindliche MRE-Infektionen (in erster Linie als Monotherapie: „substitution rather than adjunctive therapy“), wenn keine anderen Antibiotika alternativ verwendet werden können [44].

Seither wurden zwei weitere randomisiert-kontrollierte Phase-II/III-Studien veröffentlicht. Sie zeigten keine Reduktion der Mortalität im Vergleich zur intravenösen Standardtherapie, wobei beide Studien methodische Schwächen aufwiesen (beispielsweise nur 50% der Patient*innen hatten eine MRE-Infektion) [45]. Aktuell sind methodisch besser konzipierte Studien in Arbeit, welche den Einsatz iAB ausschließlich bei nicht-bakteriämischer VAP mit Gramnegativen MRE und unter optimalen Ventilator-Einstellungen untersuchen werden [46, 47].

Bis zum Vorliegen der Studienergebnisse sollten iAB in der klinischen Routine nur in begründeten Ausnahmefällen bei VAP mit komplizierten MRE-Infektionen zum Einsatz kommen.

Korrespondenzadresse



© Privat

Dr. Holger Flick

Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich
holger.flick@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Interessenkonflikt. H. Flick erhielt in den letzten 5 Jahren Vortrags- und Beraterhonorare beziehungsweise finanzielle Unterstützung bei Weiterbildungsveranstaltungen von folgenden Unternehmen: Actavis, AstraZeneca, MSD, Pfizer, Boehringer Ingelheim und Sandoz. M. Hermann, M. Urban und M. Meilinger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–e111. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1298. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1435. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2161.
- Urban M, Meilinger M, Hermann M, Flick H. Nosokomiale Pneumonie und beatmungsassoziierte Krankenhauserreger – Teil 1: Erregerspektrum und Diagnose. *Anästh Nachr*. 2022;4:243–53.
- <https://www.pains.at/literaturstudien/nosokomiale-pneumonien-und-beatmungsassoziierte-krankenhauserreger-teil-1>. Zugegriffen: 01.11.2022.
- <https://www.dfpkalender.at/public-dfpkalender/viewEvent.jsf?id=745858>. Zugegriffen: 09.11.2022.
- S2k Leitlinie. Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018, 2. aktualisierte Version.. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf (Erstellt: 25. Juli 2019). Zugegriffen: 28. Mai 2022.
- S3 Leitlinie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021.. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020l_S3_Behandlung-von-erwachsenen-Patienten-mit-ambulant-erworbener-Pneumonie__2021-05.pdf. Zugegriffen: 30. Mai 2022.
- Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4851.
- Muscudere JG, Shorr AF, Jiang X, et al. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care*. 2012;27:322.e7.
- Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, et al. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012;12:268.
- Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res*. 2011;16(07):315–23.
- Tseng CC, Liu SF, Wang CC, et al. Impact of clinical severity index, infective pathogens, and initial empiric antibiotic use on hospital mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Infect Control*. 2012;40(07):648–52.
- Venditti M, Falcone M, Corrao S, et al. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2009;150(01):19–26.
- Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. CDC prevention epicenters program. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e202899.

15. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. DIANA study group. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1404–17.
16. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1399–408.
17. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063–e143.
18. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge AWMF-Registernummer: 079 – 001 Langversion 3.1 – 2018.. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf. Zugriffen: 9. Juli 2022.
19. Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med Int.* 2018;42(5):266–73.
20. Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, et al. New antibiotics for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(2):280–94.
21. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, et al. An update on eight „new“ antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Clin Med.* 2021;10(5):1068.
22. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521–47.
23. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and pseudomonas aeruginosa with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aeruginosa). *Clin Infect Dis.* 2022; <https://doi.org/10.1093/cid/ciac268>.
24. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care.* 2019;23(1):104.
25. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Malinos A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):108–20.
26. Flume PA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802–8.
27. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(7):841–9.
28. Siegrist EA, Sassine J. Shorter might not always be better: the case for longer antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *Intensive Care Med.* 2022;48(7):963–4.
29. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):819–27.
30. Bassetti M, Labate L, Melchio M, et al. Current pharmacotherapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(3):361–75.
31. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, et al. Rapid detection of methicillin-resistant staphylococcus aureus in BAL: a pilot randomized controlled trial. *Chest.* 2019;155(5):999–1007.
32. Wang Y, Zou Y, Xie J, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(1):107–15.
33. Jiang H, Tang RN, Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(9):1121–8.
34. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2014;59(1):51–61.
35. Aslan AT, Pashayev T, Dağ O, et al. Comparison of teicoplanin versus vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or meropenem for the risk of acute kidney injury. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(9):1953–61.
36. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, et al. Vancomycin plus piperacillin-tazobactam and acute kidney injury in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(1):12–20.
37. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of america, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1361–4.
38. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):521–8.
39. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing pseudomonas aeruginosa -an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):811–4.
40. Bartal C, Rolston KVI, Neshler L. Carbapenem-resistant acinetobacter baumannii: colonization, infection and current treatment options. *Infect Dis Ther.* 2022;11(2):683–94.
41. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):670–80.
42. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):226–40.
43. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):629–39.
44. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018;37(1):83–98.
45. Rouby JJ, Monsel A, Leone M, et al. The IASIS, INHALE and VAPORISE trials. Reasons for a triple failure: Study design, aminoglycosides dosing and technique of nebulisation. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(2):179–83.
46. Rouby JJ, et al. European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in VAP. VAP caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: understanding nebulization of aminoglycosides and colistin. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):766–70.
47. Monsel A, et al. European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: methodological framework for future multicenter randomized controlled trials. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(2):156–68.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

DFP-Literaturstudium

Bitte beachten Sie:

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungsprogramms ist es möglich, durch das Literaturstudium in den Anästhesie Nachrichten Punkte für das DFP zu erwerben.

So machen Sie mit:

Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für eine positive Beantwortung ist erforderlich, dass Sie vier der sechs Fragen richtig beantworten. Bei korrekter Beantwortung werden zwei DFP-Punkte angerechnet.

E-Mail, Post & Fax:

Schicken Sie diese Seite bitte per E-Mail an monica.friedmann@springer.at, per Post an Springer Medizin Wien (z.Hd. Monica Friedmann), Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, oder per Fax an: 01/330 24 26.

Diesen Artikel sowie eine Reihe weiterer Fortbildungsangebote finden Sie auch auf www.pains.at und der Plattform „Akademie Lernwelt“ der Österreichischen Akademie der Ärzte unter www.meindfp.at, wo Sie die Fragen auch online beantworten können.

Ihre Teilnahmebestätigung ist unter www.meindfp.at downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben.

DFP-Fragen

? Antibiotika der 1. Wahl für die Therapie einer HAP auf Normalstation *ohne* Risikofaktoren für multiresistente Erreger oder *Pseudomonas aeruginosa* sind ... (eine Antwort richtig)

- Piperacillin/Tazobactam.
- Amoxicillin/Clavulansäure.
- Ceftriaxon.
- Azithromycin.

? Nennen Sie zwei Grundregeln für die empirischen HAP-Therapie. (zwei Antworten richtig)

- Bei HAP sollte initial immer eine antiinfektive Kombinationstherapie eingeleitet werden, die MRSA und ESBL erfasst. Erst nach mikrobiologischem Ausschluss multiresistenter Erreger kann die Therapie als Monotherapie fortgesetzt werden.
- Die Therapiedauer beträgt in der Regel 8 Tage.
- Die mikrobiologische Diagnostik sollte spätestens 12 h nach Beginn oder Umstellung der antimikrobiellen Therapie abgenommen werden.
- Bei septischem Zustandsbild ist die Einleitung einer antimikrobiellen Therapie innerhalb der 1. Stunde wünschenswert („hit hard and early“).

? Eine Verlängerung der Infusionsdauer bei schwerer HAP ... (eine Antwort richtig)

- kann die pharmakokinetische Wirksamkeit verdoppeln.
- verbessert das Ansprechen auf gramnegative Erreger wie *P. aeruginosa* im Vergleich zur Kurzinfusion.
- ermöglicht eine Dosisreduktion von 30 % bei Niereninsuffizienz.
- sollte nach neuen HAP-Guidelines unbedingt vermieden werden.

? Nennen Sie Medikamente der 1. Wahl für die Therapie einer MRSA-HAP bei nicht-beatmeten Patient*innen. (drei Antworten richtig)

- Vancomycin
- Linezolid
- Daptomycin
- Ceftobiprol

? Welche Aussagen zu *Acinetobacter baumannii* sind richtig? (zwei Antworten richtig)

- Eine Infektion mit *Acinetobacter baumannii* muss in jedem Fall antibiotisch behandelt werden.
- Die Therapie der 1. Wahl ist Ampicillin/Sulbactam.

- Es muss zwischen einer Kolonisation und einer behandlungspflichtigen Infektion unterschieden werden.
- Die Therapie der 1. Wahl ist Trimethoprim/Sulfamethoxazol.

? Antibiotika der 1. Wahl für die Therapie einer VAP oder schweren HAP bei zusätzlich hohem Risiko für MRE oder *Pseudomonas* sind ... (vier Antworten richtig)

- Meropenem.
- Tigecyclin.
- Ceftolozan/Tazobactam (bei hoher MDR-*Pseudomonas*-Inzidenz).
- Ceftazidim-Avibactam (bei hoher KPC-Inzidenz).



> Bitte ausfüllen

Absender*in (Bitte gut leserlich ausfüllen)

Name:

Straße/Gasse:

Ort/PLZ:

Arzt/Ärztin für:

ÖÄK-Nummer: _____-____

- Altersgruppe: <30 51-60
 31-40 >60
 41-50