

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-145 Ceftolozan/Tazobactam

Stand: August 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Ceftolozan/Tazobactam [Nosokomiale Pneumonie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe unter II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ceftolozan/ Tazobactam J01DI54 Zerbaxa®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung von nosokomialen Pneumonien einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien verursacht durch folgende Gram-negative Mikroorganismen: <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Haemophilus influenza</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Serratia marcescens</i> .
Ampicillin J01CA01 Ampicillin- ratiopharm®	Behandlung von Infektionen, die durch Ampicillin-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind. Infektionen [...] • der unteren Atemwege [...] Bei schweren Krankheitsbildern ist die parenterale der oralen Therapie vorzuziehen. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ampicillin zu berücksichtigen.
Amoxicillin J01CA04 Amoxicillin Heumann®	Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen unterschiedlicher Lokalisation und Intensität, die durch Betalaktamasenegative, Amoxicillin-empfindliche (bzw. Ampicillin-empfindliche), Gram-positive und Gram-negative Krankheitserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind: [...] • Infektionen der oberen und unteren Atemwege [...] National und international anerkannte Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Amoxicillin Heumann zu berücksichtigen.
Piperacillin J01CA12 Piperacillin Eberth®	Piperacillin ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1): Erwachsene und Jugendliche: - Schwere Pneumonien, einschließlich nosokominale und ventilatorassoziierte Pneumonien [...] Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Piperacillin/ Tazobactam J01CR05 Piperacillin/Tazo- bactam Stragen®	Piperacillin/Tazobactam ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1): Erwachsene und Jugendliche – Schwere Pneumonien, einschließlich nosokomiale und ventilatorassoziierte Pneumonien [...] Offizielle Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sollten berücksichtigt werden.
Ampicillin/ Sulbactam J01CR21 Unacid®	[...] Unacid ist geeignet zur Behandlung von Infektionen, die durch Sulbactam-/ Ampicillin-empfindliche Erreger verursacht sind, z. B. Infektionen – der oberen und unteren Atemwege [...]
Cefadroxil J01DB05 Cefadroxil Sandoz®	Behandlung der folgenden durch Cefadroxil-empfindliche Organismen verursachten Infektionen (siehe Abschnitt 5.1), wenn eine orale Therapie angezeigt ist: [...] - Bronchopneumonie, bakterielle Pneumonie [...] Offizielle Empfehlungen zum adäquaten Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.
Cefotaxim J01DD01 Claforan®	Schwere Infektionen, wenn diese durch Cefotaxim-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1) verursacht sind: – Infektionen der Atemwege, [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Claforan zu berücksichtigen.
Ceftazidim J01DD02 Ceftazidim Kabi®	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind. – Nosokomiale Pneumonie [...] Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gram-negative Bakterien limitiert ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ceftriaxon J01DD04 Rocephin®	Rocephin wird angewendet zur Behandlung der nachfolgend genannten Infektionen bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborenen (ab der Geburt): [...] Im Krankenhaus erworbene Pneumonie [...] Rocephin sollte zusammen mit anderen Antibiotika verabreicht werden, wann immer das mögliche Erregerspektrum nicht von seinem Anwendungsbereich abgedeckt wird (siehe Abschnitt 4.4). Offizielle Richtlinien für den sachgemäßen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.
Cefixim J01DD08 Cefixdura®	Zur Behandlung von akuten und chronischen Infektionen unterschiedlichen Schweregrades, die durch Cefixim-empfindliche Krankheitserreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind: Infektionen der oberen und unteren Atemwege [...] Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von cefixdura zu berücksichtigen.
Cefpodoxim J01DD13 Cefpodoxim-ratiopharm®	Cefpodoxim-ratiopharm® ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen, die durch Cefpodoxim-empfindliche Erreger verursacht werden und einer oralen Therapie zugänglich sind. [...] Infektionen der Atemwege: — akute bakterielle Bronchitis — akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis — bakterielle Pneumonie [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Cefpodoxim-ratiopharm® zu berücksichtigen.
Ceftazidim/ Avibactam J01DD52 Zavicefta®	Zavicefta wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] • Nosokomiale Pneumonien (HAP), einschließlich beatmungsassoziierter Pneumonien (VAP). [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.
Cefepim J01DE01	Cefepim-empfindliche Erreger verursacht werden: [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Maxipime®	– schwere Lungenentzündung; [...]
Meropenem J01DH02 Meropenem Kabi®	Meropenem Kabi ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern älter als 3 Monate (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1): – Schwere Pneumonien, einschließlich krankenhauses- oder beatmungsassoziierte Pneumonien, [...] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden.
Imipenem/ Cilastatin J01DH51 Zienam®	ZIENAM* ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] • Schwerwiegende Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie [...] Die offiziellen nationalen Leitlinien zur adäquaten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.
Cotrimoxazol J01EE01 Cotrim- ratiopharm®	Infektionen mit Krankheitserregern, die gegen Cotrimoxazol empfindlich sind: – Infektionen der oberen und unteren Atemwege [...] Cotrim-ratiopharm® [Ampullen SF 480 mg/ 5 ml] ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 6 Wochen. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.
Roxithromycin J01FA06 Roxithromycin Heumann®	Zur Behandlung von Infektionen durch Roxithromycin-empfindliche Krankheitserreger, die einer oralen Therapie zugänglich sind (siehe Abschnitt 5.1). [...] – Infektionen der Atemwege: Bronchitis, Pneumonie (auch durch Chlamydien, Mycoplasmen und Legionellen), Keuchhusten; [...] Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Roxithromycin Heumann zu berücksichtigen.
Azithromycin J01FA10 Azithromycin- ratiopharm®	Zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Azithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1): [...] - Infektionen der unteren Atemwege, inklusive Bronchitis und Pneumonie [...] Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tobramycin J01GB01 Gernebcin®	Zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Tobramycin-empfindliche Erreger verursacht sind (siehe dazu auch 5.1), wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind. Unter diesen Voraussetzungen kann Gernebcin angewendet werden bei: • nosokomialen Infektionen der unteren Atemwege, einschließlich schwerer Pneumonien [...] Bei der systemischen Anwendung (i.v. und i.m.) wird Gernebcin üblicherweise im Rahmen einer Kombinationsbehandlung verabreicht, vorwiegend zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum, vor allem bei lebensbedrohlichen Infektionen durch einen (zunächst noch) unbekannten Erreger, bei gemischten anaeroben/aeroben Infektionen, bei systemischen Pseudomonas-Infektionen sowie bei abwehrgeschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten. Die üblichen und allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von Gernebcin zu beachten.
Gentamicin J01GB03 Refobacin®	Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Refobacin zu berücksichtigen. Zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Gentamicin-empfindliche Erreger verursacht sind. Grundsätzliche Indikationen für Aminoglykoside sind Infektionen durch Erreger, die gegenüber anderen, weniger toxischen Arzneimitteln resistent sind, sowie schwere Infektionen mit gramnegativen Erregern, im Krankenhaus erworbene Infektionen sowie Infektionen bei abwehrgeschwächten und neutropenischen Patienten. Unter diesen Voraussetzungen kann Refobacin angewandt werden bei: [...] – nosokomialen Pneumonien (da Pneumonien im ambulanten Bereich überwiegend durch Pneumokokken verursacht werden, ist Gentamicin in diesen Fällen nicht das Mittel der ersten Wahl.)
Amikacin J01GB06 Amikacin B. Braun	Zur Behandlung der folgenden schwerwiegenden Infektionen durch Amikacin-empfindlichen Erregern (siehe Abschnitt 5.1), wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind: - nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege einschließlich schwerer Pneumonien, [...] Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml, 5 mg/ml und 10 mg/ml Infusionslösung wird häufig mit anderen geeigneten Antibiotika kombiniert, um das Bakterienspektrum der entsprechenden Infektion abzudecken. Die offiziellen Richtlinien für die angemessene Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. <u>Abschnitt 5.1: Wirkungsspektrum von Amikacin:</u> Die Prävalenz einer Resistenz gegenüber einzelnen Spezies kann geografisch und zeitlich variieren. Örtliche Informationen zu Resistenzen sind daher wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Erforderlichenfalls ist Expertenrat einzuholen, wenn die örtliche Prävalenz der Resistenz die Nützlichkeit des Wirkstoffs zumindest bei einigen Arten von Infektionen infrage stellt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ciprofloxacin J01MA02 Ciprofloxacin Kabi®	Ciprofloxacin Kabi ist zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Behandlungsbeginn sollten besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen beachtet werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Erwachsene • Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien [...] – Pneumonie [...]
Vancomycin J01XA01 Vancomycin „Lederle“®	Intravenöse Anwendung: Vancomycin ist in allen Altersgruppen zur Behandlung folgender Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1): [...] – im Krankenhaus erworbene Pneumonie (HAP), einschließlich beatmungsassoziiertes Pneumonie (VAP) [...] Die offiziellen Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.
Teicoplanin J01XA02 Targocid®	Targocid ist bei Erwachsenen und Kindern ab der Geburt indiziert zur parenteralen Behandlung von folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1): [...] • nosokomiale Pneumonien, [...] Targocid sollte falls erforderlich in Kombination mit anderen antibakteriellen Arzneimitteln eingesetzt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.
Colistin J01XB01 Colist-Infusion®	Colist-Infusion 2 Millionen I.E. ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1). Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.
Fosfomycin J01XX01 Infectofos®	INFECTOFOFOS ist zur Behandlung der folgenden akuten und chronischen Infektionen indiziert, wenn diese durch Fosfomycin-empfindliche Erreger verursacht werden (s. Abschnitt 5.1). INFECTOFOFOS ist insbesondere dann indiziert, wenn Penicilline und Cephalosporine nicht gegeben werden können bzw. deren Wirksamkeit auf Grund der Lokalisation der Infektion und der Empfindlichkeit der Erreger nicht ausreicht. INFECTOFOFOS wird in der Regel im Rahmen einer Kombinationstherapie, insbesondere bei der Behandlung multiresistenter Keime, verabreicht (s. Abschnitt 4.5). [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- Infektionen der Atemwege

[...]

Die allgemein anerkannten Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Substanzen sind bei der Anwendung von INFECTOFOS zu berücksichtigen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand 07/2018)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-145 (Ceftolozan/Tazobactam)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. August 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	17
3.4 Leitlinien.....	20
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	35
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	36
Referenzen	38
Anhang	40

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HAP	hospital-acquired pneumonia
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAP	ventilator-associated pneumonia
VAT	tracheobronchitis
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von nosokomialen Pneumonien einschließlich beatmungsassoziierten Pneumonien verursacht durch Gram-negative Mikroorganismen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation nosokomiale Pneumonie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 24.07.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1143 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2014 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Freigabe des Berichts der Institution nach § 137a SGB V zur Sonderauswertung nosokomialer Infektionen zur Veröffentlichung vom 22. Mai 2014

Dieser Sonderbericht fasst die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 18. April 2013 beauftragten Sonderauswertungen zu nosokomialen Infektionen auf Basis der Datenfelder der externen stationären Qualitätssicherung (esQS) zusammen. Als Stufe 2 des Berichtskonzepts ergänzt er das im Qualitätsreport 2012 bereits veröffentlichte Sonderkapitel zu nosokomialen Infektionen in der esQS (Stufe 1).

Es wurde die Entwicklung im Vierjahresvergleich (2009–2012), die Validität, die Dokumentationsqualität und die Diskriminationsfähigkeit der im Zusammenhang mit nosokomialen Infektionen stehenden Datenfelder und Indikatoren aus allen Leistungsbereichen, in denen Daten zu nosokomialen Infektionen vorliegen, untersucht.

Zu den analysierten Ergebnisvariablen gehörten postoperative Harnwegsinfektionen, postoperative Wundinfektionen, postoperative Pneumonien und Septikämien, als Prozessvariable wurde die perioperative Antibiotikaphylaxe untersucht. Infektionen, die während einer Verweildauer von bis zu 3 Tagen auftraten, wurden nicht berücksichtigt, da bei einem relativ kurzen stationären Aufenthalt die Infektion nicht gesichert als nosokomial erworben gelten kann (WHO 2002). Die so errechneten Raten nosokomialer, postoperativer Infektionen während des Krankenhausaufenthalts lagen daher bei einzelnen Indikatoren geringfügig niedriger als die postoperativen Infektionsraten, die in den Bundesauswertungen ausgewiesen wurden. Diese geringen Unterschiede erscheinen jedoch für die untersuchten Leistungsbereiche ex post nicht als klinisch relevant.

Die nosokomialen Infektionen mit der höchsten Prävalenz, die im Rahmen der esQS erfasst werden, sind die postoperative Wundinfektion nach Hüft-Endoprothesenwechsel (3,2 %) sowie die postoperative Pneumonie nach hüftgelenknaher Femurfraktur (2,5 %). Die in Kapitel 2 vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die meisten untersuchten Variablen im zeitlichen Verlauf im Rahmen statistischer Zufälligkeiten konstant blieben. Ausnahmen bilden die Rate der Antibiotikaphylaxe im Leistungsbereich Geburtshilfe (sowohl bei vorzeitigem Blasensprung als auch bei Kaiserschnittentbindung), die sich über die Erfassungsjahre 2010 bis 2012 stets signifikant erhöht haben, und die Rate der postoperativen Harnwegsinfekte im Leistungsbereich Gynäkologische Operationen, die über den Erfassungszeitraum stetig signifikant gefallen sind. Nachhaltige, signifikante Einzelverbesserungen gab es darüber hinaus bei der nosokomialen Sepsis von Früh- und Neugeborenen (2012), bei den mütterlichen Pneumonien und Harnwegsinfektionen nach der Geburt (inkl. Kaiserschnitt) (2011) und bei der infektbedingten Krankenhaussterblichkeit nach Nierentransplantation (2011, 2012) sowie der Rate postoperativer Wundinfektionen in der Mammachirurgie (2009, 2010, 2011). Vergleiche mit nationalen und internationalen Inhouse-Infektionsraten bestätigen die in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse. Das bisherige Fehlen von Follow-up-Daten in allen Leistungsbereichen stellt jedoch ein Manko dar, welches zur systematischen

Unterschätzung der Infektionsraten führt. Insbesondere bei postoperativen Wundinfektionen wird der nach der

CDC-Definition geforderte Follow-up von 30 Tagen (bei tiefen Wundinfektionen nach Implantateingriffen sogar 365 Tagen) in der esQS nicht erreicht, sodass für diese Indikatoren von einer eingeschränkten Relevanz auszugehen ist.

Bei der Antibiotikaprophylaxe werden Mängel in der Dokumentationsqualität vermutet, auf die mit einer Verbesserung der Ausfüllhinweise reagiert wird. Auch die routinemäßige Datenvalidierung der esQS deutet auf ein Verbesserungspotential in der Dokumentationsqualität der Datenfelder Postoperative Pneumonie nach Nierenlebendspende und Postoperative Komplikationen nach Cholezystektomie hin.

Die Diskriminationsfähigkeit, welche in Kapitel 3 vorgestellt wird, bekräftigt das im nationalen und internationalen Kontext bekannte Fallzahl-Prävalenz-Problem. Nur sehr wenige Datenfelder verfügen über eine so hohe Diskriminationsfähigkeit, dass bedeutende Unterschiede zwischen den Einrichtungen (hier: die Verdopplung der Rate unerwünschter Events) aus statistischer Sicht mit hoher Wahrscheinlichkeit als tatsächliche Qualitätsunterschiede erkannt werden können. Da de facto die Krankenhausergebnisse jedoch noch stärker variieren als im Modell angenommen, wird diese methodische Schwäche überschätzt.

Die zur Risikoanalyse ausgewählten, am besten diskriminierenden Datenfelder – Pneumonien nach hüftgelenknaher Femurfraktur, Harnwegsinfekte nach gynäkologischen Operationen, Wundinfektionen in der Mammachirurgie -- konnten adäquat risikoadjustiert werden. Dabei wurde ein Dokumentationsproblem bei Antibiotikaprophylaxen im Bereich der orthopädischen Chirurgie deutlich. Es muss vermutet werden, dass vereinzelt auch therapeutische Antibiotikagaben als prophylaktisch dokumentiert wurden. Die detaillierten Analysen dazu finden sich in Kapitel 4.

Hinsichtlich der Folgen nosokomialer Infektionen konnte (in Kapitel 5) gezeigt werden, dass diese -- auch nach Adjustierung für weitere Risikovariablen - die postoperative Verweildauer signifikant verlängern und bei schwerwiegenden Infektionen wie beispielsweise postoperativen Pneumonien auch die Krankenhaussterblichkeit erhöhen.

Das AQUA-Institut empfiehlt schließlich für die orthopädisch-unfallchirurgischen Leistungsbereiche (17/1, 17/2, 17/3, 17/5 und 17/7) jeweils eigene Indizes für das zum Indikator zu erhebende Datenfeld Postoperative Pneumonie und für den Prozessindikator Perioperative Antibiotikaprophylaxe (nach Ausschluss therapeutischer Antibiotikagaben) zu entwickeln. Dabei ist die Eingriffsart als ein Faktor bei der Modellierung eines Ergebnisindex zu berücksichtigen. Das in der Entwicklung befindliche SQG-Verfahren Postoperative Wundinfektionen wird später dann auch fachübergreifende Wundinfektionsdaten mit Follow-up über viele Tracer-Eingriffe

hinweg in einer risikoadjustierten Wundinfektions-Ratio (Verhältnis beobachteter zu erwarteten Fällen) zusammenfassen.

3.2 Cochrane Reviews

Arthur LE et al., 2016 [1].

Antibiotics for ventilator-associated pneumonia

Fragestellung

The primary objective of this review was to assess the effect of different empirical antimicrobial therapies on the survival and clinical cure of adult patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). Secondary objectives included reporting the incidence of adverse events, new superinfections, length of hospital stay, and length of intensive care unit (ICU) stay associated with these therapies.

Methodik

Population:

- adults aged over 18 years who were treated in intensive care units for ventilator-associated pneumonia and needed antibiotic treatment.

Intervention/Komparator:

- comparing one antibiotic regimen with a placebo or another antibiotic regimen. We also included trials evaluating monotherapy versus combinationtherapy. We classified antibiotic groups as follows.
 1. Penicillins
 2. Cephalosporins
 3. Carbapenems
 4. Aminoglycosides
 5. Quinolones
 6. Clindamycin
 7. Vancomycin
 8. Linezolid
 9. Quinupristin/dalfopristin
 10. Aztreonam
 11. Tigecycline.

Endpunkte:

Primary outcomes:

1. All-cause mortality (28-day).
2. Clinical cure. Resolution of pneumonia may be assessed subjectively by the clinician but must also be accompanied by a more objective indicator of improvement, for example, disappearance of infiltrates, repeat negative cultures, or decrease in the white blood cell count.

Secondary outcomes

1. Attributable adverse events and/or any events requiring discontinuation of the trial antibiotic. We included adverse events from data on hospital-acquired pneumonia (HAP)

and ventilator-associated pneumonia (VAP) combined groups in studies that do not have data specific for the VAP group.

2. Superinfections. Any new, persistent or worsening signs or symptoms of infection associated with the isolation of a new pathogen (or similar pathogen with a new site of infection or different antibiotic susceptibility profile).
3. Length of hospital stay.
4. Length of ICU stay.

Recherche/Suchzeitraum:

- inception -12/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

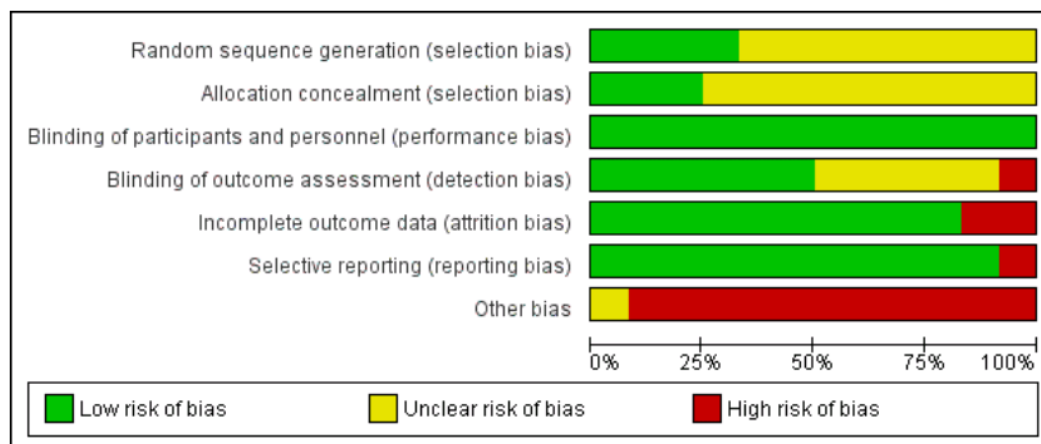
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies with 3571 participants

Qualität der Studien:

'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Quality of evidence
 - o We assessed evidence quality as moderate for most outcomes, and very low for clinical cure when single-antibiotic treatment was compared with multiple antibiotic therapy. We also found that evidence quality was low for adverse events when carbapenem was compared with non-carbapenem treatment.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Monotherapy compared to combination therapy for ventilator-associated pneumonia						
Patient or population: Ventilator-associated pneumonia Setting: ICUs Intervention: Monotherapy Comparison: Combination therapy						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with combination therapy	Risk with Monotherapy				
All-cause mortality; follow-up: range 28 days to 30 days	Study population		OR 0.97 (0.73 to 1.30)	1163 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	
	201 per 1000	196 per 1000 (155 to 247)				
	Moderate					
	195 per 1000	191 per 1000 (151 to 240)				
Clinical cure (ITT) assessed with: clinical assessment and chest radiograph; follow-up: range 7 days to 14 days	Study population		OR 0.88 (0.56 to 1.36)	350 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{1 2}	ITT analysis. OR of 0.88 means monotherapy is less likely to achieve clinical cure Follow-up 7 to 14 days after completing treatment.
	441 per 1000	409 per 1000 (306 to 517)				
	Moderate					
	459 per 1000	427 per 1000 (322 to 535)				
Clinical cure (CE) assessed with: clinical assessment and chest radiograph; follow-up: range 7 days to 14 days	Study population		OR 0.97 (0.56 to 1.68)	228 (2 RCTs)	⊕○○○ Very low ^{1 3}	CE patient analysis. OR of 0.97 means monotherapy is less likely to achieve clinical cure Follow-up 7 to 14 days after completing treatment.
	610 per 1000	603 per 1000 (467 to 724)				
	Moderate					
	610 per 1000	603 per 1000 (467 to 725)				
Adverse events assessed with: attributable adverse events or events leading to discontinuation	Study population		OR 0.93 (0.68 to 1.26)	921 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	
	239 per 1000	226 per 1000 (176 to 283)				
	Moderate					
	210 per 1000	198 per 1000 (153 to 251)				
Length of ICU stay		MD 0.65 higher (0.07 higher to 1.23 higher)	-	813 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	
¹ The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).						
CE: clinically evaluable; CI: confidence interval; ICU: intensive care unit; ITT: intention-to-treat; MD: mean difference; OR: Odds ratio; RCT: randomised controlled trial.						
GRADE Working Group grades of evidence High-quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate-quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low-quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low-quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect						

¹ Downgraded one level due to serious imprecision (wide confidence interval).

² Downgraded two levels due to very serious inconsistency (I² = 85%).
levels due to very serious inconsistency (I²=87%)

³ Downgraded two

- no statistical difference in all-cause mortality between monotherapy and combination therapy (N = 4; odds ratio (OR) monotherapy versus combination 0.97, 95% confidence interval (CI) 0.73 to 1.30),
- no statistical difference in clinical cure (N = 2; OR monotherapy versus combination 0.88, 95%CI 0.56 to 1.36),
- no statistical difference in length of stay in ICU (mean difference (MD) 0.65, 95%CI 0.07 to 1.23)

- no statistical difference in adverse events (N = 2; OR monotherapy versus combination 0.93, 95% CI 0.68 to 1.26)
- For our second comparison of combination therapy with optional adjunctives only one meta-analysis could be performed due to a lack of trials comparing the same antibiotic regimens. Two studies compared tigecycline versus imipenem-cilastatin for clinical cure in the clinically evaluable population and there was a statistically significant increase in clinical cure for imipenem-cilastatin (N = 2; OR tigecycline versus imipenem-cilastatin 0.44, 95% CI 0.23 to 0.84). Of importance, this effect was due to a single study.
- no statistical difference in all-cause mortality between carbapenem and non-carbapenem therapies (N = 1; OR carbapenem versus non-carbapenem 0.59, 95% CI 0.30 to 1.19) or adverse events (N = 3; OR carbapenem versus non-carbapenem 0.78, 95% CI 0.56 to 1.09), but we found that carbapenems are associated with a statistically significant increase in the clinical cure (N = 3; OR carbapenem versus non-carbapenem 1.53, 95%CI 1.11 to 2.12 for intention-to-treat (ITT) analysis and N = 2; OR carbapenem versus non-carbapenem 2.29, 95% CI 1.19 to 4.43 for clinically evaluable patients analysis).

Anmerkung/Fazit der Autoren

We did not find a difference between monotherapy and combination therapy for the treatment of people with VAP. Since studies did not identify patients with increased risk for multidrug-resistant bacteria, these data may not be generalisable to all patient groups.

However, this is the largest meta-analysis comparing monotherapy to multiple antibiotic therapies for VAP and contributes further evidence to the safety of using effective monotherapy for the empiric treatment of VAP.

Due to lack of studies, we could not evaluate the best antibiotic choice for VAP, but carbapenems as a class may result in better clinical cure than other tested antibiotics.

Pakhale S et al., 2014 [8].

Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients

Fragestellung

This review studied the effects of antibiotics on adolescents and adults with pneumonia acquired and treated in the community (as opposed to acquiring pneumonia in hospital and/or being treated for pneumonia in hospital).

Methodik

Population:

- outpatients with CAP, treated as outpatients

Intervention:

- Antibiotics
 - o We considered all double-blind RCTs comparing one antibiotic and a placebo or at least two antibiotics used to treat CAP. We did not include trials comparing two doses, two treatment durations or two different application methods (example: intravenous versus oral) of the same drug.

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

Primary outcomes:

1. Test-of-clinical-cure: clinical response: improvement of signs and symptoms, usually at a pre-defined test-of-cure (TOC) visit

Where possible, we used duration of clinical signs and symptoms as outcome measures. We used a clinical definition of cure as the primary outcome since radiographic resolution lags behind clinical improvement

Secondary outcomes:

1. Radiologic response: resolution or improvement of a new finding on chest X-ray after antibiotic therapy
2. Bacteriologic response: negative sputum culture in patients previously found to have had pathogens in their sputum
3. Adverse events: adverse events related to the intervention were reported
4. Hospitalisation
5. Mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 03/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

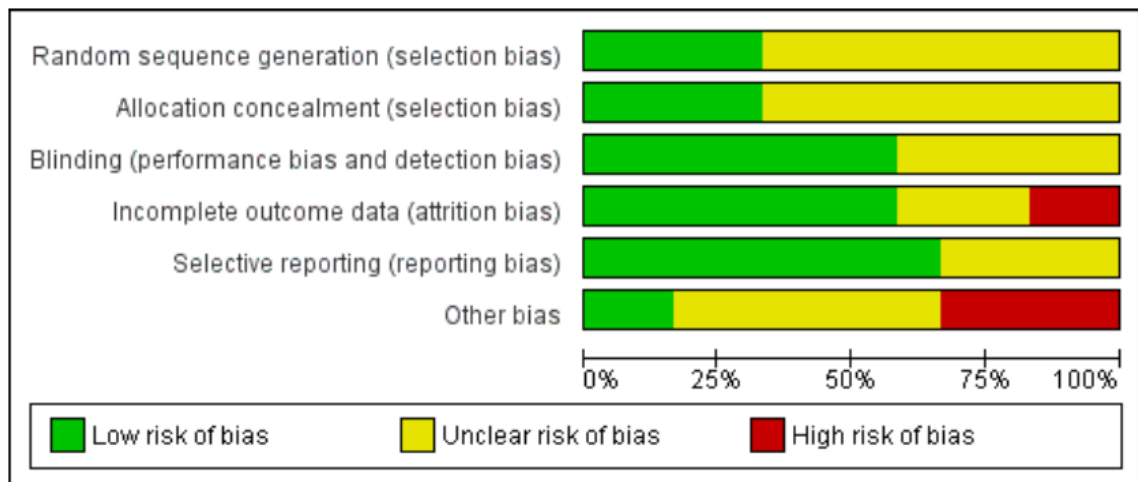
- 11 RCTs (3352 participants older than 12 years with a diagnosis of CAP)

Charakteristika der Population:

- participants older than 12 years with a diagnosis of CAP

Qualität der Studien:

- The study quality was generally good, with some differences in the extent of the reporting.
- 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each methodological quality item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- no significant difference in the efficacy of the various antibiotics

Test-of-clinical-cure (11 studies)

- Overall, success rates were very high, usually ranging from 76% to 89% though they were similar in treatment and comparator arms in individual studies

Radiological response (2 studies)

- not significant despite pooling the data

Adverse events (11 studies)

- In all studies, the most common side effects attributable to the study drugs were gastrointestinal side effects.
- Studies evaluating clarithromycin and amoxicillin provided only descriptive data regarding the primary outcome.
- Though the majority of adverse events were similar between all antibiotics, nemonoxacin demonstrated higher gastrointestinal and nervous system adverse events when compared to levofloxacin, while cethromycin demonstrated significantly more nervous system side effects, especially dysgeusia, when compared to clarithromycin.
- Similarly, high-dose amoxicillin (1 g three times a day) was associated with higher incidence of gastritis and diarrhoea compared to clarithromycin, azithromycin and levofloxacin

Anmerkung/Fazit der Autoren

Available evidence from recent RCTs is insufficient to make new evidence-based recommendations for the choice of antibiotic to be used for the treatment of CAP in outpatient settings. Pooling of study data was limited by the very low number of studies assessing the same antibiotic pairs. Individual study results do not reveal significant differences in efficacy between various antibiotics and antibiotic groups. However, two studies did find significantly

more adverse events with use of cethromycin as compared to clarithromycin and nemonoxacin when compared to levofloxacin. Multi-drug comparisons using similar administration schedules are needed to provide the evidence necessary for practice recommendations. Further studies focusing on diagnosis, management, cost-effectiveness and misuse of antibiotics in CAP and LRTI are warranted in high-, middle- and low-income countries.

Kommentare zum Review

- es wurden keine Subgruppenanalysen nach Alter durchgeführt

Pugh R et al., 2015 [9].

Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults

Fragestellung

We reviewed the evidence from randomised controlled trials (RCTs) that compared the effects of a short course of antibiotics with a long course for intensive care patients with hospital-acquired pneumonia (HAP).

Methodik

Population:

- ICU patients (16 years and older) with HAP (including VAP) diagnosed by clinical and/or radiological features and/or quantitative culture of respiratory specimens

Intervention:

- a fixed 'short' (eight days or less) duration of antibiotic therapy

Komparator:

- a 'prolonged' (including standard care) course of antibiotic therapy.

Endpunkte:

Primary outcomes: 28-day mortality, Recurrence of pneumonia (diagnosed on the basis of clinical and/or microbiological criteria), 28-day antibiotic-free days

Secondary outcomes: ICU mortality, In-hospital mortality, Clinical resolution of pneumonia (according to clinical and/or microbiological criteria), Relapse of pneumonia, Subsequent infection due to 'resistant organisms' (for example, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (MRSA)), Duration of ICU stay, Duration of hospital stay, Duration of mechanical ventilation (where appropriate), Mechanical ventilation-free days (where appropriate), Mortality attributable to HAP

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 06/2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

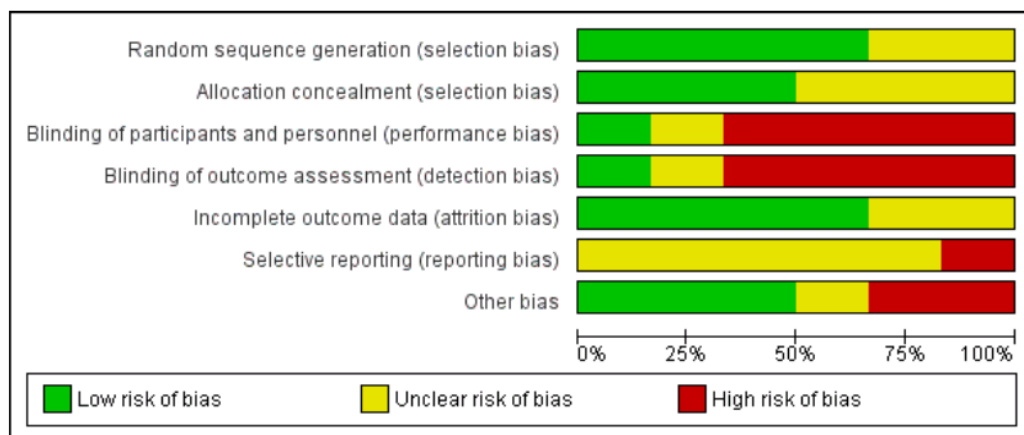
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (1088 patients)

Qualität der Studien:

- 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Quality of evidence
 - o The quality of evidence for the main outcome measures was low to moderate. The main reasons that the quality was not high were that only a small number of studies were identified, and that there were differences in patient populations, in the nature of the interventions between studies and in the reported outcomes.

Should short-course antibiotic therapy versus prolonged-course antibiotic therapy be used in critically ill patients with hospital-acquired pneumonia?						
Patient or population: hospital-acquired pneumonia						
Settings: intensive care						
Intervention: short-course antibiotic therapy						
Comparison: prolonged-course antibiotic therapy						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Prolonged-course antibiotic therapy	Short-course antibiotic therapy				
Mortality Follow-up: 28 days	175 per 1000	201 per 1000 (141 to 277)	OR 1.18 (0.77 to 1.8)	598 (3 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
Mortality NF-GNB Follow-up: 28 days	265 per 1000	255 per 1000 (123 to 450)	OR 0.95 (0.39 to 2.27)	179 (2 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	-
Mortality MRSA Follow-up: 28 days	238 per 1000	286 per 1000 (91 to 614)	OR 1.28 (0.32 to 5.09)	42 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
Recurrence of pneumonia Clinical and/or microbiological criteria	180 per 1000	237 per 1000 (171 to 318)	OR 1.41 (0.94 to 2.12)	733 (19 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	-
Recurrence of pneumonia NF-GNB Clinical and/or microbiological criteria	247 per 1000	417 per 1000 (272 to 577)	OR 2.18 (1.14 to 4.16)	176 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
Recurrence of pneumonia MRSA Clinical and/or microbiological criteria	370 per 1000	479 per 1000 (66 to 920)	OR 1.56 (0.12 to 19.61)	49 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	-
28-day antibiotic-free days Follow-up: 28 days	The mean 28-day antibiotic free days in the intervention groups was 4.02 higher (2.26 to 5.78 higher)			431 (2 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	-
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; MRSA : methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ; NF-GNB : non-fermenting Gram-negative bacilli; OR : odds ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						
¹ Low total number of events. ² Kollef et al. Multiple interventions (short versus prolonged duration, doripenem versus imipenem, extended versus standard infusion), protocol violations at several centres and premature cessation of study. ³ Differences in duration of mechanical ventilation prior to episode of pneumonia and differences in bacterial aetiology. ⁴ Presumed differences in administration of antibiotics (outside of context of study) between studies.						

28-day mortality

- Twenty-eight-day mortality was reported in three studies and did not differ significantly between short-course and prolonged-course therapy groups upon meta-analysis (odds ratio (OR) 1.18; 95% confidence interval (CI) 0.77 to 1.80; Analysis 1.1); despite differences in study characteristics, heterogeneity appeared to be low (I^2 statistic = 0%)

Recurrence of pneumonia

- Recurrence data were presented in four VAP studies
- Overall, there was a trend to increased recurrence following a short course of therapy (OR 1.41; 95%CI 0.94 to 2.12)

28-day antibiotic-free days

- Antibiotic-free days were significantly greater in the short-course group (mean difference (MD) 4.02 days; 95% confidence interval (CI) 2.26 to 5.78; Analysis 1.3; I^2 statistic = 68%, indicating a high degree of heterogeneity)

Recurrence of pneumonia NF-GNB

- However, for cases of VAP specifically due to non-fermenting Gram-negative bacilli (NF-GNB), recurrence was greater after short-course therapy (two studies, N = 176; OR 2.18; 95%CI 1.14 to 4.16), though mortality outcomes were not significantly different.

Anmerkung/Fazit der Autoren

On the basis of a small number of studies and appreciating the lack of uniform definition of pneumonia, we conclude that for patients with VAP not due to NF-GNB a short, fixed course (seven or eight days) of antibiotic therapy appears not to increase the risk of adverse clinical outcomes, and may reduce the emergence of resistant organisms, compared with a prolonged course (10 to 15 days). However, for patients with VAP due to NF-GNB, there appears to be a higher risk of recurrence following short-course therapy. These findings do not differ from those of our previous review and are broadly consistent with current guidelines. There are few data from RCTs comparing durations of therapy in non-ventilated patients with HAP, but on the basis of a single study, short-course (three-day) therapy for HAP appears not to be associated with worse clinical outcome, and may reduce the risk of subsequent infection or the emergence of resistant organisms when there is low probability of pneumonia according to the CPIS.

3.3 Systematische Reviews

Russel CJ et al., 2016 [10].

The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review

Fragestellung

Our objective was to conduct a systematic review of the efficacy of aerosolized antibiotics in the treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) and tracheobronchitis (VAT), using the Cochrane Collaboration guidelines.

Methodik

Population:

- Study population was mechanically ventilated patients diagnosed with VAP or VAT

Intervention/Komparator:

- Use of inhaled antibiotics for treatment of VAP or VAT compared to OR in addition to intravenous antibiotics compared to OR in addition to intravenous antibiotics

Endpunkte:

- clinical cure (e.g. clinical pulmonary infection score [CPIS])

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 10/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook's "Risk of Bias" assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Qualität der Studien:

Bias Assessment for Individual Studies

Study	Selection Bias	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Conflict of Interest
Hallal, et al. (2007) [9]	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear
Palmer et al. (2008) [12]	Low	Low	Low	High	Low	High
Rattanaumpawan et al. (2010) [14]	Unclear	High	Unclear	Low	Low	Low
Lu et al. (2011) [10]	Unclear	High	High	Low	Low	Low
Niederman et al. (2012) [11]	Low	High	High	High	High	High
Palmer et al. (2014) [13]	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear

Studienergebnisse:

Clinical cure:

- two reported statistically significant clinical improvement when both nebulized and intravenous antibiotics were delivered, compared to intravenous antibiotics alone

- Four studies showed no statistical differences in clinical cure between patients who received IV or aerosolized antibiotics or when nebulized antibiotics were added to intravenous antibiotics
- Overall, only three studies had adequate power to detect a difference in clinical cure rate; while the three remaining studies were pilot studies or were powered for another clinical outcome
- Only one study used aerosolized antibiotics without systemic antibiotics; this study showed a clinically meaningful but non-statistically significant 21.4 % relative increase in successful treatment using aerosolized antibiotics

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence for the use of inhaled antibiotic therapy as primary or adjuvant treatment of VAP or VAT. Additional, better-powered randomized-controlled trials are needed to assess the efficacy of inhaled antibiotic therapy for VAP and VAT.

Kommentare zum Review

- Es konnte keine MA durchgeführt werden

Zampieri FG et al., 2015 [11].

Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To review the currently available evidence regarding the use of nebulized antibiotics for VAP treatment because there is no evidence supporting their use in the clinical practice.

Methodik

Population:

- patients with an established diagnosis of VAP

Intervention:

- nebulized antibiotics with or without intravenous antibiotics

Komparator:

- intravenous antibiotics alone

Endpunkte:

- primary outcome: clinical cure; secondary outcome: microbiological cure, ICU and hospital mortality, duration of mechanical ventilation, ICU length of stay and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 03/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomized clinical trials and the Newcastle-Ottawa Scale for cohort and case-control studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies (6 RCTs)

Qualität der Studien:

- Observational studies were considered high quality according to the Newcastle-Ottawa Scale.
- Five randomized controlled trials were considered to have a high risk of bias as assessed by the Cochrane risk of bias tool

Studienergebnisse:

Clinical cure (11 studies, 812 patients)

- Nebulized antibiotics were associated with higher rates of clinical cure (RR = 1.23; 95% CI, 1.05 to 1.43; $I^2 = 34\%$; D2 = 45%)

Microbiological cure (8 studies, 609 patients)

The effects of nebulized antibiotics on the microbiological cure were uncertain (RR = 1.24; 95% CI, 0.95 to 1.62; $I^2 = 62.5\%$)

Mortality (10 studies; 817 patients)

- Nebulized antibiotics were not associated with a lower mortality rate compared with the control groups (RR = 0.90; 95% CI, 0.76 to 1.08; $I^2 = 0\%$)

Total duration of mechanical ventilation (six studies, 496 patients) and ICU length of stay (six studies, 498 patients)

- not affected by nebulized antibiotic use (SMD= -0.10 days; CI 95%, -1.22 to 1.00; $I^2 = 96.5\%$ and SMD= 0.14 days and CI 95% to 0.46-0.73; $I^2 = 89.2\%$, respectively)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Nebulized antibiotics seem to be associated with higher rates of clinical cure in the treatment of ventilator-associated pneumonia. However, the apparent benefit in the clinical cure rate observed by traditional meta-analysis does not persist after trial sequential analysis. Additional high-quality studies on this subject are highly warranted.

3.4 Leitlinien

Dalhoff K et al., 2018 [2].

S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie

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

Siehe auch: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) [3,4]

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diese Leitlinie verfolgt das Ziel, Entscheidungshilfen zu Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie zur Verfügung zu stellen sowie die Versorgungsqualität der von dieser Erkrankung betroffenen Patienten zu optimieren und flächendeckend zu gewährleisten. Gleichzeitig soll durch einen rationalen Antibiotikaeinsatz ein unnötiger Verbrauch von Antinfektiva vermieden und damit die Selektion resistenter Erreger vermindert werden.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Das vorliegende Update der S3-Leitlinie von 2012 wurde von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche erarbeitet. Die Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie wurden nach dem GRADE-System abgefasst. Graduierung und Empfehlungsstärke entsprechen der Methodik der Nationalen Versorgungsleitlinien.
- Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte nach den Kriterien der AWMF, um dem Nutzer der Leitlinie evidenzbasierte Kriterien für eine rationale Entscheidungsfindung und gute ärztliche Praxis an die Hand zu geben. Es handelte sich um einen 2-stufigen Prozess.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche für das Update wurde in PubMed mithilfe des vom Institut für Lungenforschung GmbH zur Verfügung gestellten Scientific Guideline Manager durchgeführt und auf deutsch- und englischsprachige Originalartikel während des Zeitraums vom 1.1.2010 bis zum 24.5.2016 begrenzt.
- Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse von systematischen Reviews, Metaanalysen, Leitlinien und Originalarbeiten durchsucht.
- Aktuellere Studien insbesondere zu Epidemiologie oder Erregerspektrum im deutschsprachigen Raum sowie zum Management wurden berücksichtigt, soweit sie Einfluss auf Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie haben. Diese Studien sind im Literaturverzeichnis gesondert gekennzeichnet.

LoE/GoR

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie besteht aus zwei Teilen. Der allgemeine Teil vermittelt einen aktuellen Überblick zu Epidemiologie, Erregerspektrum und Therapieoptionen der nosokomialen Pneumonie. Handlungsorientierte Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie werden im zweiten Teil abgegeben.
- Neu in diesem Update sind detailliertere Empfehlungen zur bildgebenden Diagnostik, zur Diagnostik nosokomialer Virusinfektionen sowie zur prolongierten Applikation von Antiinfektiva. Die Angaben zur Bedeutung von Risikofaktoren für Infektionen mit MRE und die Empfehlungen zum Einsatz einer antibakteriellen Kombinationstherapie bei derartigen Infektionen wurden angepasst.
- Strukturierte Deeskalationskonzepte und eine konsequente Begrenzung der Therapiedauer zur Verminderung des Selektionsdrucks werden besonders betont.

Empfehlungen

[...]

Empfehlung 12: Wann soll die antimikrobielle Therapie begonnen werden?

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

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 13: Welche Optionen der kalkulierten Therapie sind bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie ohne erhöhtes Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) zu empfehlen?

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

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 14: Welche Optionen der kalkulierten Therapie sind bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und erhöhtem Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) zu empfehlen?

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

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

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

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

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 15: Wann sollte eine Mono-, wann eine Kombinationstherapie bei erhöhtem Risiko für Infektionen mit multiresistenten Erregern (MRE) gewählt werden?

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

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

Starke Empfehlung, Evidenz B

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 16: Wann soll eine vorzeitige Beendigung der Therapie erwogen werden?

Besteht trotz neu aufgetretener Infiltrate klinisch eine niedrige Wahrscheinlichkeit für eine HAP, soll die antibiotische Therapie nach drei Tagen beendet werden. Ergibt die Diagnostik

eine sepsisassoziierte Organdysfunktion/einen septischen Schock mit anderem Fokus, ist die Therapie anzupassen. **Starke Empfehlung, Evidenz B**

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 17: Wann und nach welchen Kriterien soll der Therapieerfolg evaluiert werden?

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

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 18: Wann und wie soll eine Deeskalation, wann eine Fokussierung der Initialtherapie erfolgen?

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

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

Evidenzbasis:

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

Empfehlung 19: Wie lange sollen nosokomiale Pneumonien behandelt werden?

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

Evidenzbasis:

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Kotlet MH 2012 [218]	A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia							Therapiedauer bei unterschiedlicher Antibiotikagabe in beiden Armen nicht vergleichbar	s. E14+B132
Capellier G 2012 [337]	Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial, comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment	8 vs 15d	225	RCT		+	kein Unterschied 8 vs 15d	Klinisch relevantes Outcome	Ergänzt Chastre Studie für weniger krankes Kollektiv
File TM 2012 [338]	Duration and cessation of antimicrobial treatment	n.a.	n.a.	nicht-systematischer review mit Fallbeispielen	n.a.	-	n.a.	bestätigt bestehende Empfehlung, weist aber darauf hin, dass bei <i>S. aureus</i> Bakteriämie und Haut- und Weichteilinfektionen länger therapiert werden muss und klinische Besserung kein sicheres Stoppkriterium ist	der Hinweis auf SABs ist wichtig und muss verankert werden (Therapiedauer mind. 14 Tage)
Pugh R 2011 [339]	Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults	n.a.	1703	Cochrane Meta-Analyse von RCTs 2011	Meta-Analyse	++	kein Unterschied für 7-8 vs 10-15 Tage bzgl. Outcome, Rezidivrate bei NF-GNB allerdings erhöht (OR 2.18; 95% CI 1.14 to 4.16)	hoch, bestätigt bestehende Empfehlung, einschließlich der Steuerung durch Biomarker (PCT)	
Pugh R 2015 [241]	Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults	MA	1008	Cochrane Meta-Analyse von RCTs 2015	Meta-Analyse	++	kein Unterschied 7-8 vs 10-15 Tage bzgl. Outcome, AB-Exposition geringer, Rezidivrate bei NF-GNB weiterhin erhöht	++	Update der Cochrane Metaanalyse von 2011 unter Einschluss neuerer Studien; weiterhin keine ausreichende Evidenz bei HAP (Non-VAP)
Kaifi AC 2016 [2]	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society	US-Leitlinie							aktuelle Empfehlungen ATS/IDSA
Dimopoulos G 2013 [340]	Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis	keine	442	SR + MA	Metaanalyse	++	kein Unterschied 7-8 vs 10-15 Tage bzgl. Outcome	Bestätigt Vorstudien	
de Jong E 2016 [247]	Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled	Steuerung Therapiedauer durch PCT	1575	RCT	AB-Exposition (DDD); Therapiedauer	++	Therapiedauer 5 (PCT) vs 7d; Mortalität (28d9 ebenfalls niedriger	++	65% pulmonaler Sepsisfokus

Empfehlung 22: Wann ist eine inhalative antimikrobielle Therapie der VAP (allein/in Kombination mit systemischer Therapie) indiziert?

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

Evidenzbasis:

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
Palmer LB 2014 [256]	Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit.	zusätzliche inhalative Abx mit Vancomycin +/- Aminoglykosid bei MRE Risiko-patienten, Indikation zur systemischen Abx lag beim behandelnden Arzt	47	RCT, monozentrisch	mikrobiologisches Outcome	+	Inhalative Abx eradiziert MRE im Respirationstrakt und vermindert den CPIS	klinische Relevanz	
Tumbarello M 2013 [258]	Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria.	Colistin iv. +/- Colistin aerosolisiert bei VAP durch (nur noch Colistin-sensible) <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>	208	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	klinisches und mikrobiologisches Outcome	+	höhere klinische Heilungsrate, weniger Beatmungstage unter Colistin-Aerosol. Kein Effekt auf Gesamtsterblichkeit, Dauer des Intensivaufenthaltes, ANV-Häufigkeit	+	Zusatznutzen inhalativen Colistins bei ausschließlich Colistin-sensiblen GNB
Zampieri FG 2015 [264]	Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis	keine	812 Pat. aus 12 Studien	syst. Review und Metaanalyse zu aerosolisierten Antibiotika bei VAP	Primärer Endpunkt: Clinical cure	(+)	primärer Endpunkt gerade erreicht, aufgrund heterogenem Outcome zwischen den Studien Ergebnis aber "inconclusive"	unklar	Evidenz grenzwertig
Valachis A 2015 [263]	The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis.	keine	insgesamt 690 Pat. aus 16 Studien bis 6/2013	- syst. Review und Metaanalyse zu aerosolisiertem Colistin bei VAP	Clinical cure	(+)	Aerosolisiertes Colistin verbessert Outcome	+	Evidenz grenzwertig
Arnold HM 2012 [261]	Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of	Einfluss einer zusätzlichen inhalativen	93	retrospektive, monozentrische Kohortenstudie	Dauer von Beatmung, Aufenthalt	(+)	Geringere Sterblichkeit trotz längerer Therapie und höherem APACHE II - Score unter aerosolisierten Antibiotika	+	Im Verlauf Ausschluss von Patienten mit geänderten Therapiezielen (Palliation)
Lu Q 2012 [103]	Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Inhalative Colistin-Aminoglykosid VAP durch MDR <i>A. baumannii</i> und <i>P. aeruginosa</i> im Vergleich zu Standardtherapie bei sensiblen Stämmen.	122 (Standardtherapie) + 43 (inhal.) = 165 Patienten	prospektive, monozentrische Vergleichsstudie	klinisches Outcome	(+)	Inhalative Colistinstherapie +/- i.v. Aminoglykosid (3d) ist hinsichtlich klinischer Heilung und Sterblichkeit einer i.v. Therapie (Betaktam + Aminoglykosid oder Chinolon) nicht unterlegen	+	stützt Konzept Inhalation

Empfehlung 23: Wie sieht die adäquate gezielte Therapie aus bei Nachweis von Infektionen mit: MRSA - *Pseudomonas aeruginosa* - *Acinetobacter baumannii* - *Stenotrophomonas maltophilia* - ESBL-bildenden Enterobakterien - Carbapenem-resistenten Enterobakterien?

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

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

Kombination mit einer weiteren in vitro wirksamen Substanz nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen eingesetzt werden. **Starke Empfehlung, Evidenz C**

- *Stenotrophomonas maltophilia* : Zunächst ist die klinische Relevanz des Isolats zu prüfen. Bei in vitro-Empfindlichkeit soll Co-Trimoxazol eingesetzt werden. Bei Resistenz gegenüber Co-Trimoxazol soll eine ergänzende Sensibilitätsprüfung auf weitere Therapieoptionen nach Rücksprache mit einem Mikrobiologen/Infektiologen erfolgen. **Starke Empfehlung, Evidenz C**

Evidenzbasis:

Erster Autor	Titel	Intervention	N	Design	Analyse	Qualität	Effekt	Relevanz	Kommentar
López-Cortés LE 2014 [303]	Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> : analysis of a multicentre prospective cohort.	observational	101	multizentrisch prospektiv	Multivariate Analyse	+	Kein Unterschied für Mono versus Kombinations-therapie	begrenzt	
Peyrani P 2014 [271]	Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> treated with linezolid compared with vancomycin: results from the IMPACT-HAP study.	Observational	188	Multizentrisch retrospektiv observational		+	Höherer klinische Heilungsrate mit Linezolid versus Vancomycin	bestätigt andere Studien, Methodik allerdings angreifbar, wenn auch Propensity matched	
Torres A 2014 [276]	Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure.	Posthoc Analyse eines Phase 3 Studie	1266	Posthoc Analyse	Sekundäre Analyse zweier gepoolter Studien, deskriptive Statistik plus Chi Quadrat Tests	+	Nicht Unterlegenheit von Telavancin gegenüber Vancomycin bei Patienten ohne Niereninsuffizienz	Begrenzt durch Design	
Luyt CE 2014 [280]	Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ventilator-associated pneumonia.	Observational	169	Monozentrisch prospektiv observational	Multivariate Analyse	+	Aquipotenz von Imipenem, Doripenem und Meropenem bei VAP durch <i>P. aeruginosa</i>	Begrenzt, da geringe Fallzahl und kein Ersatz für RCT	
Durante-Mangoni E 2013 [300]	Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> : a multicenter, randomized clinical trial.	Randomisiert kontrolliert	210	Multizentrisch randomisiert, open Label	Logistische Regression und reverse Kaplan Meier Überlebenszeit-analyse	++	Höhere Eradikation durch Kombination von Colistin mit Rifampicin jedoch Mortalität nicht verändert	Relevanter Beitrag zur Frage der Kombinationstherapie	
Aydemir H 2013 [301]	Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> ventilator-associated pneumonia.	Offen randomisiert	43	Monozentrisch offen, prospektiv, randomisiert	Univariate und deskriptive Statistik	+	Bestätigt andere Studien, dass die Kombination aus Rifampicin und Colistin die Erradikationsrate verbessert	Trotz geringer Fallzahl relevant, da wenig Daten vorhanden	
Wunderink RG 2012 [272]	Linezolid in methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study.	Randomisiert Doppel-blind,	796	Multizentrisch randomisiert	Sekundärer Überlegenheit s-nachweis über die Konfidenzintervalle	++	Non Inferiority Linezolid versus Vancomycin und Überlegenheit clin. cure, jedoch kein 60 Tage Mortalitätsunterschied	++	
Rubinstein E 2011 [229]	Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to gram-positive pathogens.	Doppel blinder Vergleich	1503	Multizentrisch prospektiv randomisiert, Parallel gruppiert	gepoolte Analyse, Post hoc Analyse der Heilungsrate	+	Non inferiority von Telavancin gegenüber Vancomycin	Relevant, da Definition der Indikation zu Alternativtherapie. Allerdings keine Standardisierung der Vancomycin-Dosierung	
Kalil AC 2013 [273]	Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis.	Metaanalyse	4026	systematischer Review	Pooled Data analysis, mit einem "random-effects model"	++	Kein Vorteil von Vancomycin oder Linezolid	+	
Chuang YC 2014 [299]	Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> in a critical setting: a matched cohort analysis.	Observationaler retrospektiver Vergleich	294	Retrospektiv	Propensity Score Matching	+	Erhöhte Mortalität bei den mit Tigecyclin behandelten Patienten, vor allem bei hohen Spiegeln	Bestätigt FDA-Warnung	
Kalin G 2014 [302]	Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> ventilator-associated pneumonia.	Observational	89	Retrospektiv, monozentrisch	Deskriptive Statistik	(+)	Keine Signifikanz, aber Tendenz in der klinischen Heilungsrate durch die Kombinationstherapie	fraglich	

Empfehlung 24: Sollte bei nosokomialer Pneumonie eine prolongierte Applikation von Antiinfektiva bevorzugt werden?

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

Evidenzbasis:

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

Kalil AC et al., 2016 [6].

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

Siehe auch: Kalil AC et al., 2016 [7]

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- The IDSA Standards and Practice Guidelines Committee, the IDSA Board of Directors, and theATSBoard of Directors reviewed and approved the guideline prior to dissemination.
- Evidence summaries for each question were prepared by the panel members using the GRADE approach for rating the confidence in the evidence [2]. The summaries of evidence were discussed and reviewed by all committee members and edited as appropriate. The values and preferences for a specific outcome could have a higher or lower value placed on it for different PICO questions;

Recherche/Suchzeitraum:

- The initial literature searches were performed in 2012 and 2013, and then updated in July 2014
- Studies published up to November 2015 were included if pertinent to these guidelines

LoE/GoR:

- All recommendations were labeled as either “strong” or “weak” (conditional) according to the GRADE approach. The words “we recommend” indicate strong recommendations and “we suggest” indicate weak recommendations.
- Table 1 provides the suggested interpretation of strong and weak recommendations for patients, clinicians, and healthcare policy makers.

Interpretation of Strong and Weak (Conditional) Recommendations

	Strong Recommendation	Weak (Conditional) Recommendation
Patients	Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.
Clinicians	Most individuals should receive the intervention. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their values and preferences.
Policy makers	The recommendation can be adopted as policy in most situations.	Policymaking will require substantial debate and involvement of various stakeholders.

Empfehlungen

INITIAL TREATMENT OF VAP AND HAP

IX. Should Selection of an Empiric Antibiotic Regimen for VAP Be Guided by Local Antibiotic-Resistance Data?

Recommendations

1. We recommend that all hospitals regularly generate and disseminate a local antibiogram, ideally one that is specific to their intensive care population(s) if possible.
2. We recommend that empiric treatment regimens be informed by the local distribution of pathogens associated with VAP and their antimicrobial susceptibilities.

X. What Antibiotics Are Recommended for Empiric Treatment of Clinically Suspected VAP?

Recommendations (See Table 3 for Specific Antibiotic Recommendations)

1. In patients with suspected VAP, we recommend including coverage for *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and other gram-negative bacilli in all empiric regimens (strong recommendation, low-quality evidence).
 - i. We suggest including an agent active against MRSA for the empiric treatment of suspected VAP only in patients with any of the following: a risk factor for antimicrobial resistance (Table 2), patients being treated in units where >10%–20% of *S. aureus* isolates are methicillin resistant, and patients in units where the prevalence of MRSA is not known (weak recommendation, very low-quality evidence).
 - ii. We suggest including an agent active against methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) (and not MRSA) for the empiric treatment of suspected VAP in patients without risk factors for antimicrobial resistance, who are being treated in ICUs where <10%–20% of *S. aureus* isolates are methicillin resistant (weak recommendation, very low-quality evidence).
2. If empiric coverage for MRSA is indicated, we recommend either vancomycin or linezolid (strong recommendation, moderate-quality evidence).
3. When empiric treatment that includes coverage for MSSA (and not MRSA) is indicated, we suggest a regimen including piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, or meropenem (weak recommendation, very low-quality evidence). Oxacillin, nafcillin, or cefazolin are preferred agents for treatment of proven MSSA, but are not necessary for the empiric treatment of VAP if one of the above agents is used.
4. We suggest prescribing 2 antipseudomonal antibiotics from different classes for the empiric treatment of suspected VAP only in patients with any of the following: a risk factor for antimicrobial resistance (Table 2), patients in units where >10% of gram-negative isolates are resistant to an agent being considered for monotherapy, and patients in an ICU where local antimicrobial susceptibility rates are not available (weak recommendation, low-quality evidence).
5. We suggest prescribing one antibiotic active against *P. aeruginosa* for the empiric treatment of suspected VAP in patients without risk factors for antimicrobial resistance who are being treated in ICUs where ≤10% of gram-negative isolates are resistant to the agent being considered for monotherapy (weak recommendation, low-quality evidence).
6. In patients with suspected VAP, we suggest avoiding aminoglycosides if alternative agents with adequate gram-negative activity are available (weak recommendation, low-quality evidence).
7. In patients with suspected VAP, we suggest avoiding colistin if alternative agents with adequate gram-negative activity are available (weak recommendation, very low-quality evidence).

XI. Should Selection of an Empiric Antibiotic Regimen for HAP (Non-VAP) Be Guided by Local Antibiotic Resistance Data?

Recommendations

1. We recommend that all hospitals regularly generate and disseminate a local antibiogram, ideally one that is tailored to their HAP population, if possible.

2. We recommend that empiric antibiotic regimens be based upon the local distribution of pathogens associated with HAP and their antimicrobial susceptibilities.

Remarks: The frequency with which the distribution of pathogens and their antimicrobial susceptibilities are updated should be determined by the institution. Considerations should include their rate of change, resources, and the amount of data available for analysis.

XII. What Antibiotics Are Recommended for Empiric Treatment of Clinically Suspected HAP (Non-VAP)?

Recommendations (See Table 4 for Specific Antibiotic Recommendations)

1. For patients being treated empirically for HAP, we recommend prescribing an antibiotic with activity against *S. aureus* (strong recommendation, very low-quality evidence). (See below for recommendations regarding empiric coverage of MRSA vs MSSA.)

i. For patients with HAP who are being treated empirically and have either a risk factor for MRSA infection (ie, prior intravenous antibiotic use within 90 days, hospitalization in a unit where >20% of *S. aureus* isolates are methicillin resistant, or the prevalence of MRSA is not known, or who are at high risk for mortality, we suggest prescribing an antibiotic with activity against MRSA (weak recommendation, very low-quality evidence). (Risk factors for mortality include need for ventilatory support due to HAP and septic shock).

ii. For patients with HAP who require empiric coverage for MRSA, we recommend vancomycin or linezolid rather than an alternative antibiotic (strong recommendation, low-quality evidence).

iii. For patients with HAP who are being treated empirically and have no risk factors for MRSA infection and are not at high risk of mortality, we suggest prescribing an antibiotic with activity against MSSA. When empiric treatment that includes coverage for MSSA (and not MRSA) is indicated, we suggest a regimen including piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, or meropenem. Oxacillin, nafcillin, or cefazolin are preferred for the treatment of proven MSSA, but are not necessary for empiric coverage of HAP if one of the above agents is used (weak recommendation, very low-quality evidence).

2. For patients with HAP who are being treated empirically, we recommend prescribing antibiotics with activity against *P. aeruginosa* and other gram-negative bacilli (strong recommendation, very low-quality evidence).

i. For patients with HAP who are being treated empirically and have factors increasing the likelihood for *Pseudomonas* or other gram-negative infection (ie, prior intravenous antibiotic use within 90 days; also see Remarks) or a high risk for mortality, we suggest prescribing antibiotics from 2 different classes with activity against *P. aeruginosa* (weak recommendation, very low-quality evidence). (Risk factors for mortality include need for ventilatory support due to HAP and septic shock). All other patients with HAP who are being treated empirically may be prescribed a single antibiotic with activity against *P. aeruginosa*.

ii. For patients with HAP who are being treated empirically, we recommend not using an aminoglycoside as the sole antipseudomonal agent (strong recommendation, very low-quality evidence).

Values and Preferences: These recommendations are a compromise between the competing goals of providing early appropriate antibiotic coverage and avoiding superfluous treatment that may lead to adverse drug effects, C. difficile infections, antibiotic resistance, and increased cost.

Remarks: The 20% threshold for deciding whether or not to target MRSA or MSSA was chosen in an effort to balance the need for effective initial antibiotic therapy against the risks of excessive antibiotic use; when implementing these recommendations, individual units may elect to modify this threshold. If patient has structural lung disease increasing the risk of gram-negative infection (ie, bronchiectasis or cystic fibrosis), 2 antipseudomonal agents are recommended. A high-quality Gram stain from a respiratory specimen with numerous and predominant gram-negative bacilli provides further support for the diagnosis of a gram-negative pneumonia, including fermenting and non-glucose-fermenting microorganisms.

PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC OPTIMIZATION OF ANTIBIOTIC THERAPY

XIII. Should Antibiotic Dosing Be Determined by Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Data or the Manufacturer's Prescribing Information in Patients With HAP/VAP?

Recommendation

1. For patients with HAP/VAP, we suggest that antibiotic dosing be determined using PK/PD data, rather than the manufacturer's prescribing information (weak recommendation, very low-quality evidence).

Values and Preferences: This recommendation places a high value on improving clinical outcome by optimization of therapy; it places a lower value on burden and cost.

Remarks: PK/PD-optimized dosing refers to the use of antibiotic blood concentrations, extended and continuous infusions, and weight-based dosing for certain antibiotics.

ROLE OF INHALED ANTIBIOTIC THERAPY

XIV. Should Patients With VAP Due to Gram-Negative Bacilli Be Treated With a Combination of Inhaled and Systemic Antibiotics, or Systemic Antibiotics Alone?

Recommendation

1. For patients with VAP due to gram-negative bacilli that are susceptible to only aminoglycosides or polymyxins (colistin or polymyxin B), we suggest both inhaled and systemic antibiotics, rather than systemic antibiotics alone (weak recommendation, very low-quality evidence).

Values and Preferences: This recommendation places a high value on achieving clinical cure and survival; it places a lower value on burden and cost.

Remarks: It is reasonable to consider adjunctive inhaled antibiotic therapy as a treatment of last resort for patients who are not responding to intravenous antibiotics alone, whether the infecting organism is or is not multidrug resistant (MDR).

PATHOGEN-SPECIFIC THERAPY

XV. What Antibiotics Should Be Used for the Treatment for MRSA HAP/VAP?

Recommendation

1. We recommend that MRSA HAP/VAP be treated with either vancomycin or linezolid rather than other antibiotics or antibiotic combinations (strong recommendation, moderate-quality evidence).

Remarks: The choice between vancomycin and linezolid may be guided by patient-specific factors such as blood cell counts, concurrent prescriptions for serotonin-reuptake inhibitors, renal function, and cost.

XVI. Which Antibiotic Should Be Used to Treat Patients with HAP/VAP Due to *P. aeruginosa*?

Recommendations

1. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, we recommend that the choice of an antibiotic for definitive (not empiric) therapy be based upon the results of antimicrobial susceptibility testing (strong recommendation, low-quality evidence).

2. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, we recommend against aminoglycoside monotherapy (strong recommendation, very low-quality evidence).

Remarks: Routine antimicrobial susceptibility testing should include assessment of the sensitivity of the *P. aeruginosa* isolate to polymyxins (colistin or polymyxin B) in settings that have a high prevalence of extensively resistant organisms.

XVII. Should Monotherapy or Combination Therapy Be Used to Treat Patients with HAP/VAP Due to *P. aeruginosa*?

Recommendations

1. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa* who are not in septic shock or at a high risk for death, and for whom the results of antibiotic susceptibility testing are known, we recommend monotherapy using an antibiotic to which the isolate is susceptible rather than combination therapy (strong recommendation, low-quality evidence).

2. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa* who remain in septic shock or at a high risk for death when the results of antibiotic susceptibility testing are known, we suggest combination therapy using 2 antibiotics to which the isolate is susceptible rather than monotherapy (weak recommendation, very low-quality evidence).

3. For patients with HAP/VAP due to *P. aeruginosa*, we recommend against aminoglycoside monotherapy (strong recommendation, very low-quality evidence).

Remarks: High risk of death in the meta-regression analysis was defined as mortality risk >25%; low risk of death is defined as mortality risk <15%. For a patient whose septic shock resolves when antimicrobial sensitivities are known, continued combination therapy is not recommended.

XVIII. Which Antibiotic Should Be Used to Treat Patients With HAP/VAP Due to Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL)–Producing Gram-Negative Bacilli?

Recommendation

1. For patients with HAP/VAP due to ESBL-producing gram-negative bacilli, we recommend that the choice of an antibiotic for definitive (not empiric) therapy be based upon the results of antimicrobial susceptibility testing and patient-specific factors (strong recommendation, very low-quality evidence).

Remarks: Patient-specific factors that should be considered when selecting an antimicrobial agent include allergies and comorbidities that may confer an increased risk of side effects.

XIX. Which Antibiotic Should Be Used to Treat Patients With HAP/VAP Due to *Acinetobacter* Species?

Recommendations

1. In patients with HAP/VAP caused by *Acinetobacter* species, we suggest treatment with either a carbapenem or ampicillin/ sulbactam if the isolate is susceptible to these agents (weak recommendation, low-quality evidence).

2. In patients with HAP/VAP caused by *Acinetobacter* species that is sensitive only to polymyxins, we recommend intravenous polymyxin (colistin or polymyxin B) (strong recommendation, low-quality evidence), and we suggest adjunctive inhaled colistin (weak recommendation, low-quality evidence).

3. In patients with HAP/VAP caused by *Acinetobacter* species that is sensitive only to colistin, we suggest not using adjunctive rifampicin (weak recommendation, moderate-quality evidence).

4. In patients with HAP/VAP caused by *Acinetobacter* species, we recommend against the use of tigecycline (strong recommendation, low-quality evidence).

Values and Preferences: These recommendations place a relatively higher value on avoiding potential adverse effects due to the use of combination therapy with rifampicin and colistin, over achieving an increased microbial eradication rate, as eradication rate was not associated with improved clinical outcome.

Remarks: Selection of an appropriate antibiotic for definitive (nonempiric) therapy requires antimicrobial susceptibility testing.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 24.07.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Pneumonia] explode all trees
2	(pneumon* or pleuropneumon* or bronchopneumon* or bronchit* or tracheobronchit*):ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	MeSH descriptor: [Pneumonia, Ventilator-Associated] explode all trees
5	(respirat* or ventilat* or VAP):ti,ab,kw
6	MeSH descriptor: [Cross Infection] explode all trees
7	(cross or hospital* or nosocomial* or HAP):ti,ab,kw
8	((health next care next associated) or (healthcare next associated)):ti,ab,kw
9	#6 or #7 or #8
10	(#5 or #9) and #3
11	#4 or #10
12	#11 Publication Year from 2013 to 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.07.2018

#	Suchfrage
1	"pneumonia"[mh]
2	pneumon*[tiab] OR pleuropneumon*[tiab] OR bronchopneumon*[tiab] OR bronchit*[tiab] OR tracheobronchit*[tiab]
3	#1 OR #2
4	"pneumonia, ventilator associated/therapy"[mh]
5	respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR VAP[tiab]
6	cross infection[mh]
7	cross[tiab] OR hospital*[tiab] OR nosocomial*[tiab] OR HAP[tiab]
8	"health care associated"[tiab] OR "healthcare associated"[tiab]
9	#6 OR #7 OR #8
10	(#5 OR #9) AND #3
11	(#10) AND (((((((((((treatment*[tiab] OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab])
12	#4 OR #11
13	(#12) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
14	(#13) AND ("2013/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.07.2018

#	Suchfrage
1	"pneumonia"[mh]
2	pneumon*[tiab] OR pleuropneumon*[tiab] OR bronchopneumon*[tiab] OR bronchit*[tiab] OR tracheobronchit*[tiab]
3	#1 OR #2
4	"pneumonia, ventilator associated"[mh]
5	respirat*[tiab] OR ventilat*[tiab] OR VAP[tiab]
6	cross infection[mh]
7	cross[tiab] OR hospital*[tiab] OR nosocomial*[tiab] OR HAP[tiab]
8	"health care associated"[tiab] OR "healthcare associated"[tiab]
9	#6 OR #7 OR #8
10	(#5 OR #9) AND #3
11	#4 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2013/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, Van Driel ML, Seoane L.** Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(10):Cd004267. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004267.pub4/abstract>.
2. **Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, et al.** Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017. Pneumologie 2018;72(1):15-63.
3. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).** Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017, Langfassung [online]. Registernummer 020-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 24.07.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf.
4. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).** Evidenztabelle zur Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 [online]. Registernummer 020-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 24.07.2018]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013e_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie gemäß § 136 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 135a SGB V über Maßnahmen der Qualitätssicherung für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser (QSKH-RL). Beschluss über die Freigabe des Berichts der Institution nach § 137a SGB V zur Sonderauswertung nosokomialer Infektionen zur Veröffentlichung vom 22. Mai 2014 [online]. Berlin (GBR): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.07.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2000/2014-05-22_QSKH-RL_Veroeffentlichung%20SB%20Nosokomiale%20Infektionen.pdf.
6. **Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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.
7. **Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, 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):575-582.
8. **Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM.** Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2014(10):Cd002109. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002109.pub4/abstract>.

9. **Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G.** Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(8):Cd007577. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007577.pub3/abstract>.
10. **Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM.** The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. BMC Pulm Med 2016;16:40.
11. **Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT.** Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2015;19:150.

Anhang

Kalil AC et al., 2016 [6].

Abbildung 1: Table 3. Suggested Empiric Treatment Options for Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia in Units Where Empiric Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Coverage and Double Antipseudomonal/Gram-Negative Coverage Are Appropriate

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity	B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Glycopeptides ^a Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h (consider a loading dose of 25–30 mg/kg $\times$ 1 for severe illness)	Antipseudomonal penicillins ^b Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q8h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR	OR
Oxazolidinones Linezolid 600 mg IV q12h	Cephalosporins ^b Cefepime 2 g IV q8h Ceftazidime 2 g IV q8h	Aminoglycosides ^{a,c} Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h
	OR	OR
	Carbapenems ^b Imipenem 500 mg IV q6h ^d Meropenem 1 g IV q8h	Polymyxins ^{a,e} Colistin 5 mg/kg IV $\times$ 1 (loading dose) followed by 2.5 mg $\times$ (1.5 $\times$ CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135] Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses
	OR	
	Monobactams ^f Aztreonam 2 g IV q8h	

Choose one gram-positive option from column A, one gram-negative option from column B, and one gram-negative option from column C. Note that the initial doses suggested in this table may need to be modified for patients with hepatic or renal dysfunction.

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Drug levels and adjustment of doses and/or intervals required.

^b Extended infusions may be appropriate. Please see section XIII on pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotic therapy.

^c On meta-analysis, aminoglycoside regimens were associated with lower clinical response rates with no differences in mortality.

^d The dose may need to be lowered in patients weighing <70 kg to prevent seizures.

^e Polymyxins should be reserved for settings where there is a high prevalence of multidrug resistance and local expertise in using this medication. Dosing is based on colistin-base activity (CBA); for example, One million IU of colistin is equivalent to about 30 mg of CBA, which corresponds to about 80 mg of the prodrug colistimethate. Polymyxin B (1 mg = 10 000 units) [136].

^f In the absence of other options, it is acceptable to use aztreonam as an adjunctive agent with another β -lactam-based agent because it has different targets within the bacterial cell wall [137].