



Punkte sammeln auf ...

pains.at

So machen Sie mit:

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

Teilnahmemöglichkeiten:

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

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

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

Approbation

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

Kontakt und weitere Informationen

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



DFP-Fortbildung

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

¹ Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien, Österreich

² ÖGP-Arbeitskreis „Beatmung und Intensivmedizin“, Wien, Österreich

³ Karl Landsteiner Institut für Lungenforschung und pneumologische Onkologie, Wien, Österreich

⁴ ÖGP-Arbeitskreis „Pulmonale Infektionen und Tuberkulose“, Wien, Österreich

⁵ Klinische Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Univ. Klinikum Graz, Graz, Österreich

Nosokomiale Pneumonie und beatmungsassoziierte Krankenhauserreger

Teil 1: Erregerspektrum und Diagnose

Fortbildungsanbieter

Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin

Lecture Board

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

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

Sponsor

MSD

Tab. 1 Letalität spezifiziert nach HAP-Subgruppen			
Subgruppe	Behandlungsort	Invasive Beatmung	Letalität (%)
Non-ventilated HAP (nvHAP)	Normalstation	–	13–15
Severe nvHAP	Normalstation → ICU	–	13–19
Ventilated HAP	Normalstation → ICU	+	31
Non-ventilated ICUAP	ICU	–	22
Ventilated ICUAP	ICU	+	48
VAP	ICU	+	20–42

HAP hospital-acquired pneumonia (inkludiert auch Patienten, die nicht-invasiv beatmet werden oder High-Flow-Nasal-O₂ erhalten), *VAP* ventilator-associated pneumonia (inkludiert nur endotracheal intubierte oder über einen Trachealkanüle beatmete Patienten), *ICUAP* ICU-acquired pneumonia, *ICU* intensive care unit
Quelle: adaptiert nach Wicky et al., 2022 [4]

Einleitung

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

Teil 2 dieses Übersichtsartikels wird in der kommenden Ausgabe der ANÄSTHESIE NACHRICHTEN (2022/4) publiziert.

Definitionen

HAP: Die Definition der im Krankenhaus erworbene Pneumonie („hospital-acquired pneumonia“, HAP) wurde in den letzten Jahren immer wieder modifiziert. HAP ist ein Oberbegriff für Pneumonien, welche frühestens 48 h nach einer stationären Aufnahme auftreten und deren Inkubationszeit nicht in den Zeitraum vor der Krankenhausaufnahme zurückreicht [3]. Die S2k-Leitlinie zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen (aktualisierte Version von 2019) wertet darüber hinaus Pneumonien, die in den ersten Wochen nach Krankenhauserlassung auftreten, ebenfalls als HAP [3]. Eine genaue poststationäre Zeitspanne ist jedoch nicht definiert.

VAP: Die beatmungsassoziierte Pneumonie („ventilator-associated pneumonia“, VAP) ist eine Sonderform der HAP. Definiert ist sie als Pneumonie bei endotracheal intubierten Patient*innen, die sich frühestens 48 h nach Beginn der invasiven Beatmung manifestiert [3]. Eingeschlossen sind hierbei auch Patient*innen, die über eine Trachealkanüle beatmet werden.

nvHAP, vHAP, nvICUAP und vICUAP: Entwickeln Patient*innen auf der Normalstation eine HAP („non-ventilated HAP“, nvHAP) und muss wegen fortschreitender respiratorischer Verschlechterung

endotracheal intubiert und mechanisch ventiliert werden, handelt es sich in weiterer Folge um eine vHAP („ventilated HAP“) und nicht um eine VAP. Ähnlich verhält es sich, wenn Patient*innen auf einer Intensivstation („intensive care unit“, ICU) eine HAP entwickeln („non-ventilated ICU-acquired pneumonia“, nvICUAP) und im Verlauf endotracheal intubiert werden müssen („ventilated ICU-acquired pneumonia“, vICUAP). Bei der klassischen VAP war die Endotrachealintubation und Beatmung primär aus anderen Gründen notwendig (Reanimation, Operation, Polytrauma, CAP [community-acquired pneumonia]) und die Pneumonie eine aus Intubation/Beatmung resultierende Komplikation. Die verschiedenen HAP-Subgruppen unterscheiden sich in ihrer Letalität, hierbei hat die vICUAP die schlechteste Prognose (Tab. 1; [4]).

HAP bei neutropenen onkologischen Patient*innen: Bei hospitalisierten neutropenen Patient*innen gelten zunächst die allgemeinen Prinzipien der HAP-Diagnostik und -Therapie. Dennoch sind bei Neutropenie zusätzliche spezifische Aspekte zu beachten, wir verweisen an dieser Stelle auf die aktuelle Leitlinie der European Society for Medical Oncology zum Management der fieberhaften Neutropenie von 2016 [5] sowie die Leitlinien zum Management der neutropenen Sepsis bei Krebspatient*innen der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie von 2019 [6].

HCAP und Pneumonie nach Krankenhauserlassung:

Pneumonien, die nach Krankenhauserlassung auftreten, werden von der aktuellen S3-Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) von 2021 nicht mehr als HAP, sondern als „CAP mit erhöhtem Risiko für nosokomiale beziehungsweise (bzw.) multiresistente Erreger“ klassifiziert. Dies stellt eine Überschneidung mit der bisher üblichen HAP-Definition (siehe oben) dar [3]. Im Senioren- bzw. Pflegeheim erworbene Pneumonien („health care-associated pneumonia, HCAP“) werden ebenfalls den CAP zugeordnet und wir verweisen auf die S3 CAP-Leitlinie [7].

Epidemiologie und ökonomische Bedeutung

HAP sind häufige, oft schwer verlaufende respiratorische Infektionen und machen fast ein Viertel (ca. 24 %) aller nosokomialen Infektionen aus [8]. Bei ICU-Patient*innen sind die meisten Pneumonien Ventilator- oder besser Tubus-assoziiert. Von allen invasiv mechanisch ventilierten Patient*innen entwickeln je nach spezifischem Setting 10–40 % eine VAP [9]. Die HAP/VAP-Letalitätsrate liegt in weiterer Folge bei 13–50 % (Tab. 1), bei Beteiligung von multiresistenten Erregern (multidrug-resistant pathogens, MDR) sogar bis zu 75 % [1].

In einer rezenten multizentrischen Studie mit 2436 eingeschlossenen Patient*innen von 27 europäischen ICUs lag die gepoolte HAP-Letalitätsrate bei 34 %. 20 % der Todesfälle waren direkt durch eine HAP verursacht worden, 44 % zumindest mit der HAP assoziiert. Überlebende HAP-Patient*innen hatten darüber hinaus eine signifikant längere ICU-Aufenthaltsdauer (26 vs. 13 Tage) und mussten länger beatmet werden (19 vs. 9 Tage) im Vergleich zu ICU-Überlebenden ohne HAP [10]. Sekundäre Komplikationen (in

Tab. 2 Für HAP nicht-relevante Bakterien und relevante HAP-Erreger			
Oropharyngeale Standortflora (ohne Relevanz bei HAP)	Häufige HAP-Erreger	Zusätzliche HAP-Erreger bei Risikofaktoren für MRE	Opportunistische HAP-Erreger bei Immunsuppression
<i>Candida spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Neisseria spp.</i> (außer <i>N. meningitidis</i>) <i>α-hämol. Streptokokken</i> <i>Koag.-neg. Staph.</i> <i>Haemophilus spp.</i> (außer <i>H. influenzae</i>)	<i>MSSA</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>	<i>MRSA</i> <i>ESBL-bildende Enterobakterien</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i> <i>S. maltophilia</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Schimmelpilze</i> <i>Mykobakterien</i> <i>CMV</i> <i>HSV-1</i>
Risikofaktoren für das Vorhandensein beziehungsweise die Beteiligung MRE bei HAP:			
– Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 d			
– Hospitalisierung ≥ 5 Tage (late-onset)			
– Vorbekannte Kolonisation mit MRE			
– Vorherige medizinische Versorgung in Süd- und Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien			
– Septischer Schock, ARDS, Sepsis-assoziierte Organdysfunktion, Behandlung auf ICU			
– Kürzlich Therapie mit Carbapeneme			
– Zusätzliche Risikofaktoren für <i>P. aeruginosa</i> (beispielsweise Bronchiektasen, fortgeschrittene COPD)			
– Zusätzliche Risikofaktoren für MRSA (beispielsweise > 6 d auf ICU, multilobuläre Infiltrate, vorbekannte Lungenerkrankung, Pflegeheim oder kürzlich Hospitalisierung, rezente Therapie mit Fluorchinolonen, Auftreten von Infektionen mit Gram-positiven Erregern)			
Relevante Immunsuppression hinsichtlich des Risikos opportunistischer HAP-Erreger:			
– Organ- oder Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation			
– Chemotherapie solider oder hämatologischer Neoplasien mit oder ohne Neutropenie			
– HIV-Infektion im Stadium AIDS			
– Immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie bei Autoimmunopathien			
– Glukokortikoidtherapie über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen mit einer Erhaltungsdosis ≥ 10 mg/d Prednisolon-Äquivalent (bei ICU-Patienten mit schwerer Influenza- bzw. SARS-CoV-2 Pneumonie oder mit sehr hoher Glukokortikoiddosis auch bereits ab 1 Woche)			
α-hämol. Streptokokken α-hämolytische Streptokokken A. baumannii <i>Acinetobacter baumannii</i>, AIDS acquired immunodeficiency syndrome, ARDS acute respiratory distress syndrome, CMV Zytomegalievirus, COPD chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ESBL extended spectrum β-lactamase, HAP hospital-acquired pneumonia, H. influenzae <i>Haemophilus influenzae</i>, HIV Humanes Immundefizienzvirus, HSV Herpes-simplex-Virus, Koag.-neg. Staph. koagulase-negative Staphylokokken, MRE multiresistente Erreger, MRSA Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>, MSSA Methicillin-sensible <i>Staphylococcus aureus</i>, P. aeruginosa <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, S. maltophilia <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, S. pneumoniae <i>Streptococcus pneumoniae</i> (bei early-onset HAP) Quelle: S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 [15] und Zaragoza et al., 2020 [16]			

erster Linie Pleuraergüsse, respiratorische Verschlechterung, Nierenversagen, Empyeme und septischer Schock) werden auf ICU bei HAP-Patient*innen in fast 50 % der Fälle beobachtet [11]. Einer amerikanischen Metaanalyse zufolge werden die pro VAP-Patient*in zusätzlich verursachten Kosten in den USA letztendlich auf 12.000–49.000 USD geschätzt [9, 12, 13].

Erregerspektrum

Das Erregerspektrum einer HAP ist unter anderem abhängig von der Krankenhausaufenthaltsdauer, Risikofaktoren für multiresistente Erregern (MRE) und dem Ausmaß der bestehenden Immunsuppression (siehe Tab. 2 [14, 15] und Tab. 8). Bei nachweisbaren fakultativ-pathogenen Erregern (beispielsweise *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aspergillus spp.*, *Zytomegalievirus*, *Herpes simplex-1-Virus*) muss klinisch und unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils abgewogen werden, ob eine nicht-relevante Kolonisation/Reaktivierung oder bereits eine relevante Infektion vorliegt.

Multiresistente Erreger: Bei bakteriellen HAP-Erregern sind Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und multiresistente Gram-negative Erreger relevant. Letztere werden unterteilt in MDR (≥ 1 Substanz aus drei oder mehr Antibiotikaklassen resistent), XDR („extensively drug resistant“: in nur noch zwei oder weniger Antibiotikaklassen sind Substanzen wirksam), PDR („pandrug-resistant“: komplett resistent in allen Klassen). Mit diesen so definierten Begriffen werden erworbene Resistenzen bezeichnet. Nicht gemeint sind intrinsische Resistenzen, wie z. B. die Makrolidresistenz von *Klebsiella spp.* Zusätzlich wird bei Gram-negativen MRE häufig auch unterschieden zwischen 3MRGN (Resistenz gegen drei der vier Leitantibiotikaklassen) oder 4MRGN (Resistenz gegen alle vier Leitantibiotikaklassen, schließt PDR ein und Carbapenem-resistente Enterobakterien oder *Acinetobacter spp.* sollten auch als potenzielle 4MRGN gewertet werden) [16].

Österreich gilt noch nicht als klassisches MRE-Hochinzidenzland. Dennoch ist auch in Österreich mit deren Vorkommen im Krankenhausbereich zu rechnen. Die nosokomialen MRE-Raten stagnieren und sind in den letzten Jahren teils sogar leicht rückläufig. Basierend auf dem Resistenzbericht des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK)

Tab. 3 Resistenzraten wichtiger Gram-negativer HAP-Erreger in Österreich im Jahr 2020 (kritische Werte in fett)					
	P. aeruginosa (respiratorisches Sekret, ICU) (%)	P. aeruginosa (Blutkultur) (%)	E. coli (Blutkultur) (%)	K. pneumoniae (Blutkultur) (%)	Acinetobacter spp. (Blutkultur) (%)
Fluorchinolone	11	< 10	18	13	11
Pip/Taz	Ca. 20	< 10	–	–	–
Ceph3	–	–	10	< 10	–
Ceftazidim	Ca. 20	10	–	–	–
Cefepim	Ca. 20	–	–	–	–
Carbapeneme	Ca. 20	11	< 1	< 2	< 10
Aminoglykoside	< 10	< 5	< 10	< 5	12

Ceph3 3.-Generations-Cephalosporinen (beispielsweise Ceftriaxon oder Cefotaxim), *E. coli* Escherichia coli, *ICU* Intensivstation, *K. pneumoniae* Klebsiella pneumoniae, *Pip/Taz* Piperacillin/Tazobactam, *P. aeruginosa* Pseudomonas aeruginosa
Quelle: Resistenzbericht Österreich AURES 2020 [17]

Tab. 4 Die fünf häufigsten bakteriellen Erreger invasiv beatmeter Patient*innen mit Atemwegsinfektionen				
Erreger	Pro 100 Infektionen	MRSA-Anteil (%)	3MRGN-Anteil (%)	4MRGN-Anteil (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	17,2	14,7	–	–
<i>Escherichia coli</i>	13,9	–	11,4	0,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,4	–	13,3	8,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11,4	–	10,1	2,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	4,8	–	4,7	0,3

n = 18.157, Berechnungszeitraum: 01/2017–12/2020, kritische Resistenzraten in fett;
MRSA multiresistente *Staphylococcus aureus*, *MRGN* multiresistente Gram-negative Bakterien
Quelle: Deutsches Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System [18]

und der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) für 2020 gibt **Tab. 3** einen Überblick hinsichtlich der Häufigkeit relevanter Gram-negativer MRE. Die MRSA-Resistenzrate für invasive Infektionen liegt unter 5 % und bei nicht-invasiven Infektionen im Krankenhaus unter 10 %.

Für ICU- und speziell für beatmete HAP-Patient*innen geben die deutschen Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Berechnungszeitraum 01/2017–12/2020) einen guten Überblick zur aktuellen Erregersituation. Auf deutschen ICU werden HAP derzeit am häufigsten durch bakterielle (79 %) und hierbei in erster Linie durch Gram-negative Erreger verursacht (**Tab. 4**). Die MRSA- (2,5 %), 3MRGN- (5,3 %) und 4MRGN-Raten (1,7 %) fallen in Deutschland bei invasiv beatmeten Patient*innen im Vergleich zu anderen europäischen Ländern noch relativ niedrig aus [18]. In Österreich ist von ähnlichen Zahlen auszugehen. In größeren Kliniken und MRE-Risiko-Abteilungen (in erster Linie ICUs und hämatologische Abteilungen) sollten die hausinternen Resistenzdaten kontinuierlich erhoben, jährlich ausgewertet, intern veröffentlicht und mit den behandelnden Ärzt*innen in Hinblick auf eine sinnvolle empirische HAP-Therapie besprochen werden.

Virale und fungale HAP-Erreger betreffen überwiegend immunsupprimierte oder sehr schwer erkrankte Patient*innen. Dementsprechend ist die Diagnostik bei diesen Patient*innen breiter ausgelegt (siehe **Tab. 8**).

Diagnostische HAP-Kriterien

Die European Respiratory Society (ERS), die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) und die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) haben ihre letzte gemeinsame Leitlinie zur HAP/VAT 2017 und die Infectious Diseases Society of America (IDSA) mit der American Thoracic Society (ATS) das entsprechende Pendant 2016 veröffentlicht [1, 2]. Eine Überarbeitung ist überfällig.

Im Folgenden wird versucht, weiterhin gültige Kernpunkte der Leitlinien von 2016/2017 zusammenzufassen, aber zusätzlich wichtige rezente klinische Studienergebnisse bzw. aktuelle Trends in Diagnostik und Therapie einzuflechten.

Klinische Kriterien der HAP: Die Diagnose der HAP wird im Kontext anamnestischer, klinischer, laborchemischer, radiologischer und mikrobiologischer Befunde gestellt. Die traditionellen Kriterien (**Tab. 5**) gelten als Orientierung, sind jedoch nicht ausreichend sensitiv bzw. spezifisch und können nicht als allumfassender „Gold-Standard“ betrachtet werden. Daher wurden in den letzten Jahrzehnten unterschiedliche Scores entwickelt (beispielsweise der CPIS, CEPPIS oder der VAP LUS Score; Details siehe unten), welche ergänzend helfen, die HAP-Wahrscheinlichkeit einzuschätzen.

Klinische Kriterien der ICUAP und VAP: Das Erkennen einer Pneumonie sollte bei ICU-Patienten besonders frühzeitig erfolgen. Für den Verdacht auf eine ICUAP oder VAP werden zwei Kriterien als ausreichend erachtet: respiratorische Verschlechterung (Abfall der pO_2/FiO_2 -Ratio) und Kreislaufinstabilität (Hypotension oder Notwendigkeit von Vasopressoren). Bei Patienten, die eine ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) erhalten, sollte bereits bei Kreislaufinstabilität als alleinigem Kriterium an eine mögliche VAP gedacht werden [4].

Tab. 5 Traditionelle HAP-Kriterien	
Kriterien	Kommentar
Neue oder progrediente pulmonale Infiltrate im Lungenröntgen (LR)	LR für HAP begrenzt sensitiv/spezifisch, zunehmender Stellenwert der Lungensonographie (und der Computertomographie)
<i>PLUS mindestens 1 der folgenden Kriterien:</i>	
Temperatur > 38,2 °C	Unspezifisches Kriterium (viele Differenzialdiagnosen)
Leukozyten < 4000/ml oder ≥ 12.000/ml	Zunehmender Stellenwert von Procalcitonin und anderen Biomarkern
<i>PLUS mindestens 2 der folgenden Kriterien:</i>	
Purulenten Sputum/Trachealsekret	Ohne Farbskala schwer zu klassifizieren
Husten oder Dyspnoe	Unspezifisches Kriterium (viele Differentialdiagnosen)
Zunehmende Oxygenierungsstörung, steigender O ₂ -Bedarf oder Notwendigkeit der nicht-invasiven oder invasiven Beatmung	Unspezifisches Kriterium (viele Differentialdiagnosen)

Diagnostische Evaluierung

Neben der Erfassung der klinischen Vitalparameter (ggf. auch engmaschiges bzw. kontinuierliches Monitoring) ist bei Verdacht auf HAP unverzüglich eine bildgebende, laborchemische sowie mikrobiologische Diagnostik zu veranlassen und zeitnah eine empirische antiinfektive Therapie einzuleiten. Zur Beurteilung der Gesamtsituation und des Verlaufs wird in den Leitlinien zusätzlich auch die Erfassung mehrerer Scores wie CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), SAPS II (Simplified Acute Physiological Score II) und APACHE II (Acute Physiology/Age and Chronic Health Evaluation) empfohlen [1].

Bildgebung

Neu aufgetretene oder progrediente pulmonale Infiltrate stellen ein zentrales Kriterium der HAP-Definition dar und können im klinischen Alltag durch ein Lungenröntgen, eine Computertomografie oder die Durchführung einer Lungensonografie nachgewiesen werden. Jedes Verfahren hat Vor- und Nachteile, wie nachfolgend erörtert.

Lungenröntgen (LR): Bei gut mobilisierbaren Patient*innen wird immer ein LR in zwei Ebenen angestrebt. Mit den auf ICU häufig verwendeten mobilen Röntgengeräten kann das LR inzwischen auch als Point-of-Care-Test (POCT) betrachtet werden. Typische Pneumoniebefunde sind pulmonale Verschattungen, das Bronchopneumogramm, Dystelektasen oder Atelektasen. Diese Befunde sind jedoch nicht HAP-spezifisch und können häufig auch nichtinfektiöse Ursachen haben (beispielsweise kardiogenes Lungenödem, Lungenem-

bolie, Lungenblutungen, Pleuraergüsse, akute/subakute interstitielle Lungenerkrankungen unterschiedlicher Genese, Vaskulitiden, Adipositas). Bei bettlägerigen Patient*innen ist ein LR in zwei Ebenen nicht möglich, weshalb die Röntgenaufnahme im Liegen in einer Ebene (anterioposterior) erfolgt. Deren diagnostische Aussagekraft ist jedoch deutlich limitiert. In einer rezenten Metaanalyse ergab sich für das LR bei VAP eine gute Sensitivität von 89 %, bei einer Spezifität von lediglich 26 %. Wird das LR als Teil des Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) verwendet und werden im CPIS-Score > 6 Punkte erreicht, liegt die Sensitivität zum Nachweis einer VAP noch bei 74 % und die Spezifität bei zumindest 66 % [19]. Eine erregerebedingte Pneumonie bessert sich radiologisch nur langsam im Verlauf von Tagen bis Wochen. Bei gesicherter HAP/VAP ist eine radiologische Verlaufskontrolle frühestens nach 48–72 h sinnvoll oder wenn ein Therapieversagen vermutet wird. Ein Rückgang pulmonaler Verschattungen innerhalb weniger Stunden spricht gegen das Vorliegen einer HAP und vielmehr für ein erfolgreich therapiertes Lungenödem oder eine behobene Sekretobstruktion.

Lungenultraschall: Aufgrund der eingeschränkten Spezifität des LR hat der Lungenultraschall (LUS) als weiterer POCT auf ICU bei Verdacht auf HAP deutlich an Bedeutung zugenommen. Mit Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) kann sowohl die Pleura (mit der Fragestellung Erguss, Empyem, Pneumothorax) als auch das periphere Lungenparenchym untersucht werden – mit der Fragestellung Pneumonie, nichtinflammatorische Atelektase, Lungenembolie, Lungenödem (Abb. 1). Bezüglich dessen praktischer Aspekte verweisen wir auf rezente Übersichtartikel [20–22].

Unter Verwendung des komplexen Blue-Protokolls können alveoläre Konsolidierungen bei ICU-Patient*innen mittels POCUS mit

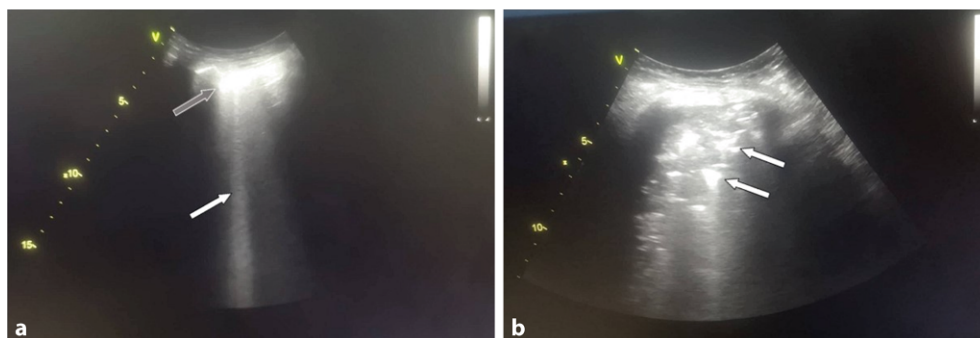


Abb. 1 ◀ Sonografie des Thorax bei invasiv beatmetem Patient*innen mit HAP. Medio-klavikularlinie rechts im 5. Interkostalraum (a), subpleurale Konsolidierung (grauer Pfeil) mit B-Line (weißer Pfeil); vordere Axillarklinie links im 7. Interkostalraum (b), Konsolidierung mit Bronchopneumogramm (weiße Pfeile). Quelle: Klinik Floridsdorf Wien

Tab. 6 Scores zur VAP-Diagnostik			
CEPPIS > 5 Punkte: Sensitivität 81 %, Spezifität 85 %		VPLUS ≥ 2 Punkte: Sensitivität 71 %, Spezifität 69 %	
Parameter	Punkte	Parameter	Punkte
Temperatur (°C)		Trachealsekret	
≥ 36,0 und < 38,4	0	Nichtpurulent	0
≥ 38,5 und < 38,9	1	Purulent	1
≥ 39,0 und < 36,0	2	Infiltrate im POCUS	
Procalcitonin (ng/mL)		Subpleurale Konsolidierung	1
< 0,5	0	Dynamisches Aero-bronchogramm	2
≥ 0,5 und < 1,0	1	Kultur aus Trachealsekret	
≥ 1,0	2	Negativ	0
Trachealsekret		Positiv	1
Nichtpurulent	0		
Purulent	2		
PaO₂/FiO₂, mm Hg			
> 240 oder ARDS	0		
≤ 240	2		
Infiltrate im POCUS			
Nein	0		
Ja	2		
Quantitative Kultur aus Trachealsekret			
≤ 10 ⁴ CFU/mL	0		
> 10 ⁴ CFU/mL	2		

ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome
 CEPPIS Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score
 POCUS Point-of-Care-Ultraschall
 VPLUS Ventilator-associated Pneumonia Lung Ultrasound Score
 Quelle: adaptiert nach Bouhemed et al., 2018 [21]

einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 98 % (im Vergleich zur CT) erfasst werden [22]. Da aber nicht jede alveoläre Konsolidierung eine HAP/VAP darstellt, kann POCUS zusätzlich in klinischen Scores verwendet werden. Der VAP-LUS-Score (VPLUS) erreicht mit ≥ 2 Punkten bereits eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 69 % (Tab. 6; [21]). Der Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS; modifizierter CPIS: LR durch POCUS und Leukozytose durch Procalcitonin (PCT) ersetzt)

erreicht mit > 5 Punkten eine Sensitivität für VAP von 81 % und eine Spezifität von 85 % [23] und selbst die alleinige Kombination von POCUS und PCT ≥ 0,25 ng/mL kam in einer rezenten prospektiven VAP-Studie auf eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 86 % [24]. In einer randomisierten kontrollierten VAP-Studie von 2020 (POCUS + klinische Befunde versus LR + klinische Befunde, $n = 88$) konnten darüber hinaus durch Implementierung von POCUS die Zahl der ventilatorfreien Tage um 50 % signifikant erhöht (8,1 vs. 3,7 d, $p = 0,044$) und nichtsignifikant die ICU-Letalität (40,9 vs. 56,8 %) sowie die ICU-Aufenthaltsdauer (14,2 vs. 21,9 d) reduziert werden [25].

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass der LUS in der Qualität (Sensitivität und Spezifität) stark Untersucher-abhängig ist. Um valide diagnostische Aussagen treffen zu können, sind entsprechendes Training und ein gewisser Grad an Erfahrung mit dieser Methode Voraussetzung.

Thorax-Computertomografie (TCT): Pulmonale, pleurale, mediastinale und vaskuläre Strukturen kommen in der TCT in hoher Auflösung zur Darstellung. Naturgemäß hat die TCT daher im Vergleich zum LR oder dem POCUS eine höhere Aussagekraft (Abb. 2). Dies gilt besonders für Lungenfibrosierungen, den Pneumothorax, das Pneumomediastium, mediastinale Raumforderungen, und eine unauffällige TCT schließt eine HAP faktisch aus. Die Spezifität der TCT ist dennoch limitiert. Konsolidierungen, milchglasartige Veränderungen oder Pleuraergüsse müssen nicht zwangsläufig erregungsbedingt sein. Jegliche Auffälligkeiten in der TCT müssen – wie auch beim LR und POCUS – immer im klinischen Kontext interpretiert werden. Der Nachteil der TCT ist der logistische Transportaufwand und vor allem für ICU-Patient*innen ein damit verbundenes Komplikationsrisiko: akute Beatmungsprobleme, hämodynamische Instabilität, Verlust von Drainagen oder intravenösen/-arteriellen Zugängen im Rahmen von Umlagerungsmaßnahmen, nosokomiale Infektionen, Säure-Basen-Störungen, Elektrolyt-/Glukose-Entgleisungen [26]. Befindet sich die CT-Einheit jedoch in ICU-Nähe, wird der Transport gut geplant und von einem erfahrenen Team durchgeführt, werden Komplikationen im klinischen Alltag kaum beobachtet.

Laborchemische Diagnostik

C-reaktives Protein (CRP) und PCT sind die am häufigsten benutzten „inflammatorischen“ HAP-Biomarker. Im Vergleich mit Vorbefunden

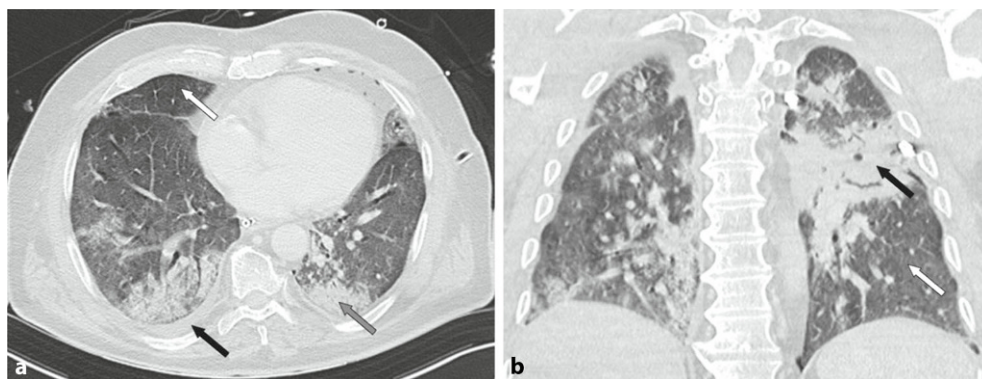


Abb. 2 ◀ Computertomografie des Thorax bei invasiv beatmetem Patienten mit HAP. Lungenfenster im axialen Schnitt (a) mit normal belüftetem Lungengewebe (weißer Pfeil), Konsolidierung (grauer Pfeil) und parapneumonischem Pleuraerguss (schwarzer Pfeil); sagittaler Schnitt (b) mit flächigen Milchglasverschattungen (weißer Pfeil) und Konsolidierungen (schwarzer Pfeil). Quelle: Klinik Floridsdorf Wien

Tab. 7 Nichtinvasive und invasive Erregerdiagnostik bei HAP/VAP		
Art der Erregerdiagnostik	Vorteil	Nachteil
<i>Nicht- und semiinvasiv (proximal):</i> Sputum oder aus Tubus/Kanüle blind abgesaugtes Trachealsekret	Einfach und schnell, Ressourcen sparend (Personal, Material), komplikationsarm	Kontamination mit oraler Flora, unspezifische Befunde verleiten zu unnötiger antimikrobieller Therapie
<i>Invasiv (distal):</i> Bronchoskopie (BSK)-gezielte bronchoalveoläre Lavage (BAL)	In Kombination mit quantitativem Sampling höhere Spezifität der Erregerdiagnostik (weniger Kontamination, weniger unnötige antimikrobielle Therapie), ausreichend Material für zusätzliche komplexe virale und fungale Diagnostik	Hoher Aufwand an qualifiziertem Personal, Material und Logistik, kostenintensiv, zeitliche Verzögerung der empirischen Therapie (wenn Patient nicht nüchtern oder Ressourcen nicht sofort verfügbar), bei „noch“ nicht-intubierten Patienten mit potenziell schweren Risiken verbunden (Bronchospasmen, Hypoxie, pulmonale Blutungen, Komplikationen durch Sedierung/Narkose)
Die europäischen und US-amerikanischen Empfehlungen von 2016/2017 [1, 2] geben keine einheitlichen Empfehlungen zur Art der Sekretgewinnung, die Datenlage und damit einhergehend die vorhandene Evidenz ist limitiert. Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Verfahren müssen im Einzelfall auch unter Berücksichtigung der vorhandenen Personalressourcen und Bronchoskopie-Expertise abgewogen werden		

und im Kontext mit klinischen, radiologischen und mikrobiologischen Befunden (s. Diagnostische HAP-Kriterien und **Tab. 6**) sind Laborparameter hilfreich bei der primären Diagnosestellung.

CRP und PCT, wie auch andere Biomarker (Copeptin, Interleukin 6 [IL-6], MR-proANP „mid-region proatrial natriuretic peptide“ und andere), ersetzen jedoch nicht die regelmäßige klinische „bedside“ Evaluierung. In diesem Sinne relativierte die ERS-Leitlinie von 2017 den Stellenwert routinemäßiger Biomarkerbestimmungen zur HAP-Verlaufskontrolle („We do not recommend routinely performing biomarker determinations in addition to bedside clinical assessment in patients receiving antibiotic treatment for VAP or HAP to predict adverse outcomes and clinical response at 72–96 h“). Auch bei rasch rückläufigen CRP- und PCT-Werten sollte eine Dauer der antimikrobiellen Therapie von 7–8 Tagen nicht unterschritten werden [1].

Mikrobiologische Diagnostik

Ziel der mikrobiologischen Diagnostik ist eine rasche, für die HAP sensitive und spezifische Erregeridentifizierung inklusive einer möglichst frühzeitigen Erfassung von MRE. Dabei sollte die Diagnostik zu keiner wesentlichen Verzögerung der empirischen antimikrobiellen Therapie führen, da dies mit einer erhöhten Letalität assoziiert ist [27, 28]. Es gilt in kurzer Zeit medizinisch sinnvolle und ökonomisch vertretbare diagnostische Entscheidungen zu treffen und konsequent in der klinischen Routine umzusetzen.

Für die kulturelle Diagnostik sollten Proben (Blutkulturen und respiratorisches Sekret) vor Einleitung oder Änderung einer antimikrobiellen HAP-Therapie abgenommen werden. Die Methode der Gewinnung des respiratorischen Sekrets (nichtinvasiv vs. invasiv, **Tab. 7**) und der Umfang der daraus angestrebten Materialanalytik (Mikroskopie/Färbung, qualitative versus quantitative Kultur, zusätzlich singuläre PCR versus Multiplex-PCR, ggf. auch molekulare Diagnostik zur raschen Resistenzidentifizierung) sind individuell abzuwägen.

Der Umfang der mikrobiologischen Diagnostik ist abhängig von einer integrativen Beurteilung vieler Faktoren. Berücksichtigt werden das allgemeine Therapieziel (palliativ vs. kurativ), die medizinische Vorgeschichte (radiologische, laborchemische und mikro-

biologische Vorbefunde, Vorerkrankungen, bisherige antiinfektive Therapie, der Immunstatus sowie vorhandene Risikofaktoren für MRE), aktuelle klinische, radiologische und laborchemische Befunde sowie epidemiologische und krankenhaushygienische Aspekte. Eine Orientierungshilfe zur konventionellen HAP-Diagnostik ist in **Tab. 8** dargestellt.

Mikrobiologische POCT, wie beispielsweise Urin-Antigen-Test auf Legionellen, Influenza-/SARS-CoV-2-PCR, Bestimmung von Galactomannan (S-GM) und 1,3- β -D-Glucan (BDG) aus dem Serum, haben Vorrang und sollten ad hoc ohne Zeitverzögerung veranlasst werden. Deren Ergebnisse sind schnell verfügbar. Positive Ergebnisse helfen, eine zielgerichtete Therapie rasch einzuleiten sowie kostenintensive, invasive Maximaldiagnostik einzugrenzen.

Die Zeitspanne zwischen Probenentnahme und dem Vorliegen kultureller Befunde stellt ein relevantes Problem der konventionellen HAP-Diagnostik dar. Bis zum Vorliegen der *in-vitro*-Austestung (Antibiogramm) können 72 oder mehr Stunden vergehen, was im Fall einer unwirksamen empirischen Therapie mit einem erhöhten Letalitätsrisiko assoziiert ist oder im Falle einer unnötig breiten empirischen Therapie einen ungerechtfertigten Antibiotikaverbrauch mit all seinen negativen Folgen bedeutet. Die Thematik ist vor allem relevant bei Patient*innen mit hohem MRE-Risiko und besonders bei der ICUAP und VAT.

Eine mögliche Lösung für dieses Problem stellen die in den letzten Jahren entwickelten und in einigen Krankenhäusern der Maximalversorgung teilweise (auch zu Forschungszwecken) bereits etablierten – aber von den Leitlinien noch nicht generell empfohlenen – kulturunabhängigen molekularbiologischen Untersuchungsmethoden dar [10]. Dabei handelt es sich um kostenintensive PCR- oder FISH- („fluorescence in situ hybridization“) Verfahren, die innerhalb weniger Stunden aus Sputum, Trachealsekret oder BAL 30–50 potenzielle bakterielle, virale und fungale CAP- und HAP-Erreger inklusive spezifischer Resistenzgene (wie OXA-23/-24/-48/-58, VIM, CTX-M, KPC, NDM, IMP, *mecA/mecC*, MREJ, ERMB, TEM, SUL1, *gyrA83*, *gyrA87*) identifizieren können. Sensitivität und Spezifität sind jedoch variabel. In den untersuchten Proben werden häufig mehrere fakultativ-pathogene Erreger detektiert, die möglicherweise eine Kolonisation widerspiegeln, aber zu einem „over-treatment“ verleiten können. Um den klinischen

Tab. 8 Mikrobiologische HAP-Diagnostik in Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression und der Schwere der Begleiterkrankungen		
Gruppe 1 Keine Immunsuppression keine schwere Begleiterkrankung	Gruppe 2 Moderate Immunsuppression ^a / schwere Begleiterkrankungen ^c	Gruppe 3 Schwere Immunsuppression ^b
Basisdiagnostik	Diagnostik in Ergänzung zur Gruppe 1	Diagnostik in Ergänzung zur Gruppe 1 + 2
Blutkulturen <i>Legionella</i> -Antigen-Test (Urin) Gram-Färbung und Kultur auf Bakterien und Pilze (S/TS/BAL) PCR (S/TS/BAL): – <i>Legionella pneumophila</i> – SARS-CoV-2 – <i>Influenza saisonal</i> – <i>RSV saisonal</i>	GM und BDG (Serum) Immunfluoreszenz-/Grocott-Färbung bzgl. <i>P. jirovecii</i> (BAL) Aspergillus-LFD und GM (BAL) PCR (Blut): – CMV und HSV-1 PCR (TS/BAL): – <i>CMV und HSV 1</i> – <i>P. jirovecii und Aspergillus</i>	PCR (TS/BAL): – Adenovirus
–	Zusätzliche Diagnostik bei Patient*innen von Transplantationsstationen	
–	PCR (TS/BAL): – Parainfluenza-/Metapneumo-/Rhino-/Corona-Virus – non-SARS-CoV-2	
Ergänzende Kommentare zur Diagnostik in Gruppe 1–3:		
Gruppe 1: – Boca-Virus, CMV, EBV, HSV, HHV-6, Adeno-, Entero-Virus und Chlamydia pneumoniae: Diese Erreger sind in der Gruppe 1 therapeutisch und krankenhaushygienisch i. d. R. nicht relevant und entsprechende Routinediagnostik nicht sinnvoll.		
Gruppe 2 und 3: – CMV- und HSV-1: Die Wertigkeit der CMV- und HSV-1-PCR ist unklar (Beurteilung im klinischen Kontext sowie in Bezug zur PCR aus EDTA-Blut). – HSV-2: Herpes genitalis ist auch bei schwer immunsupprimierten Patienten kein relevanter HAP-Erreger und eine PCR aus BAL nur sinnvoll mit dem klinischen Bild einer schweren systemischen HSV-2 Reaktivierung (disseminierte Hauteruptionen, Meningoenzephalitis, transverse Myelitis, Radikuloneuropathie). – HHV-6: Auch bei hämatologischen Patienten ist eine routinemäßige HHV-6-PCR aus der BAL nicht sinnvoll (relevant ist i. d. R. vielmehr die PCR aus EDTA-Blut).		
Metapneumo-, Rhino-, Corona (non-SARS-CoV-2)-, Parainfluenza-Virus: Der Nachweis dieser Viren ist zwar therapeutisch irrelevant (keine spezifische Therapie verfügbar), aber beispielsweise für Transplantations-Stationen ggf. krankenhaushygienisch relevant		
BDG 1,3-β-D-Glucan, CMV Zytomegalievirus, EBV Epstein-Barr-Virus, EDTA Ethylendiamintetraacetat, GM Galactomannan, HHV Humanes Herpesvirus, HSV Herpes-simplex-Virus, LFD lateral flow device, <i>P. jirovecii</i> Pneumocystis jirovecii, PCR Polymerasekettenreaktion, S/TS/BAL Sputum, Trachealsekret oder bronchoalveoläre Lavage		
^a Moderat immunsupprimierte Patient*innen: z. B. vorbekannte oder V.a. zelluläre oder humorale Immundefekte, Biologika, DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), Chemotherapie, invasiv beatmete Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)		
^b Schwer immunsupprimierte Patient*innen: z. B. neutropene oder transplantierte Patienten, HIV im Stadium AIDS, hochdosierte medikamentöse Immunsuppression		
^c Schweren Begleiterkrankungen: z. B. schwere chronische Lungenerkrankung, schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz		

Nutzen dieser Untersuchungsmethoden als Routineuntersuchung bei HAP oder VAP abschließend einschätzen zu können, sind weitere prospektiv-randomisierte Studien erforderlich [4].

Korrespondenzadresse



© privat

Dr. Matthias Urban, PhD

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

matthias.urban@gesundheitsverbund.at

Interessenkonflikt. M. Urban, M. Meilinger, M. Herman und H. Flick geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1298. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1435. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2161.
3. S2k Leitlinie Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen – Update 2018, 2. aktualisierte Version. 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-006l_S2k_Parenterale_Antibiotika_2019-08-verlaengert.pdf. Zugriffen: 28. Mai 2022.
4. Wicky PH, Martin-Loeches I, Timsit JF. HAP and VAP after guidelines. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(2):248–54. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740246>.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(5):v111–v8.
6. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019;98(5):1051–69.
7. S3 Leitlinie Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie – Update 2021.. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-020l_S3_Behandlung-von-erwachsenen-Patienten-mit-ambulant-erworbener-Pneumonie__2021-05.pdf. Zugriffen: 30. Mai 2022.
8. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, Robert Koch-Institut. Deutsche nationale Punkt – Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung 2016 – Abschlussbericht. Stand: 21.07.2019.. www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf. Accessed 01.06.2022.
9. Ferrer M, Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):325–31. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000536>.
10. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(11):1999–2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>.
11. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial pneumonia in the era of multidrug-resistance: updates in diagnosis and management. *Microorganisms*. 2021;9(3):534. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030534>.
12. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:250–6.
13. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med*. 2013;173:2039–46.
14. S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017.. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-013l_S3_Nosokomiale_Pneumonie_Erwachsener_2017-11.pdf. Zugriffen: 27. Mai 2022.
15. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020;24(1):383. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>.
16. Forstner C, Pletz MW. Multiresistente Erreger – Therapiestrategien. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2016;51(2):126–33. <https://doi.org/10.1055/s-0041-103158>. quiz 134.
17. Resistenzbericht Österreich AURES. 2020. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Antimikrobielle-Resistenzen-und-Gesundheitssystem-assoziierte-Infektionen/Antimikrobielle-Resistenzen/AURES---der-%C3%98sterreichische-Antibiotikaresistenz-Bericht.html>. Zugriffen: 28. Mai 2022.
18. Deutsches Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (Berechnungszeitraum: 01/2017–12/2020).. https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201701_202012_ALLE_ITSRef.pdf. Zugriffen: 27. Mai 2022.
19. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46:1170–9. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06036-z>.
20. Moore S, Gardiner E. Point of care and intensive care lung ultrasound: a reference guide for practitioners during COVID-19. *Radiography*. 2020;26(4):e297–e302. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.04.005>.
21. Bouhemad B, Dransart-Rayé O, Mojoli F, et al. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med*. 2018;6(21):418. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.10.46>.
22. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015;147(6):1659–70. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1313>.
23. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest*. 2014;146(6):1578–85. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2922>.
24. Zhou J, Song J, Gong S, et al. Lung ultrasound combined with procalcitonin for a diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2019;64(5):519–27. <https://doi.org/10.4187/respcare.06377>.
25. Pradhan S, Shrestha PS, Shrestha GS, et al. Clinical impact of lung ultrasound monitoring for diagnosis of ventilator associated pneumonia: a diagnostic randomized controlled trial. *J Crit Care*. 2020;58:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.012>.
26. Knight PH, Maheshwari N, Hussain J, et al. Complications during intrahospital transport of critically ill patients: focus on risk identification and prevention. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(4):256–64. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.170840>.
27. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, et al. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care*. 2012;27:322.e7.
28. Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4851.

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