



# Pneumonie

## Agenda

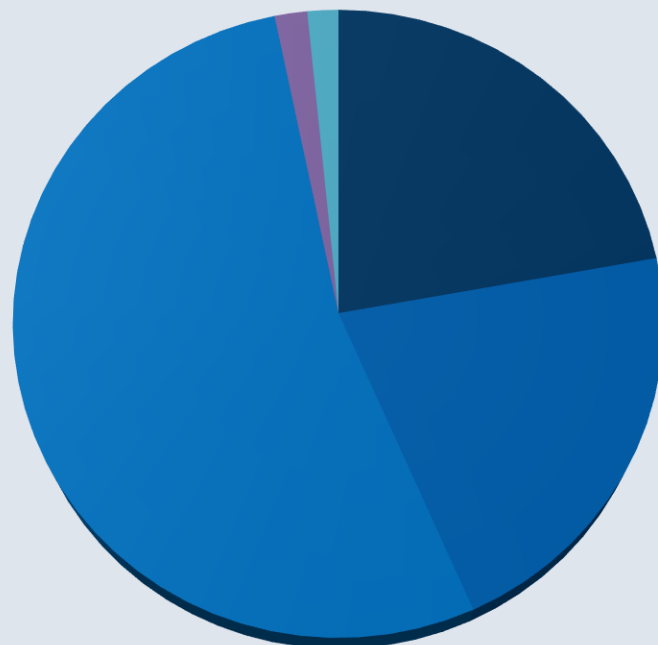
- Relevanz
- Diagnostik
- Epidemiologie
- Therapie

**IMI Kurs 21.01.  
2019  
Leipzig**

Maria Deja  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck

# Nosokomiale Pneumonie KISS- Surveillance

## Anzahl Device-assoziiierter Infektionsraten über alle Stationen Januar 2011 bis Dezember 2015



- HWK-ass.  
Harnwegsinfektion
- ZVK-ass. Sepsis
- INV-ass.  
Atemwegsinfektion
- NIV-ass.  
Atemwegsinfektion
- Ventrikeldrainage-  
ass. Meningitis

**PPS, point prevalence study, 2011-2012**

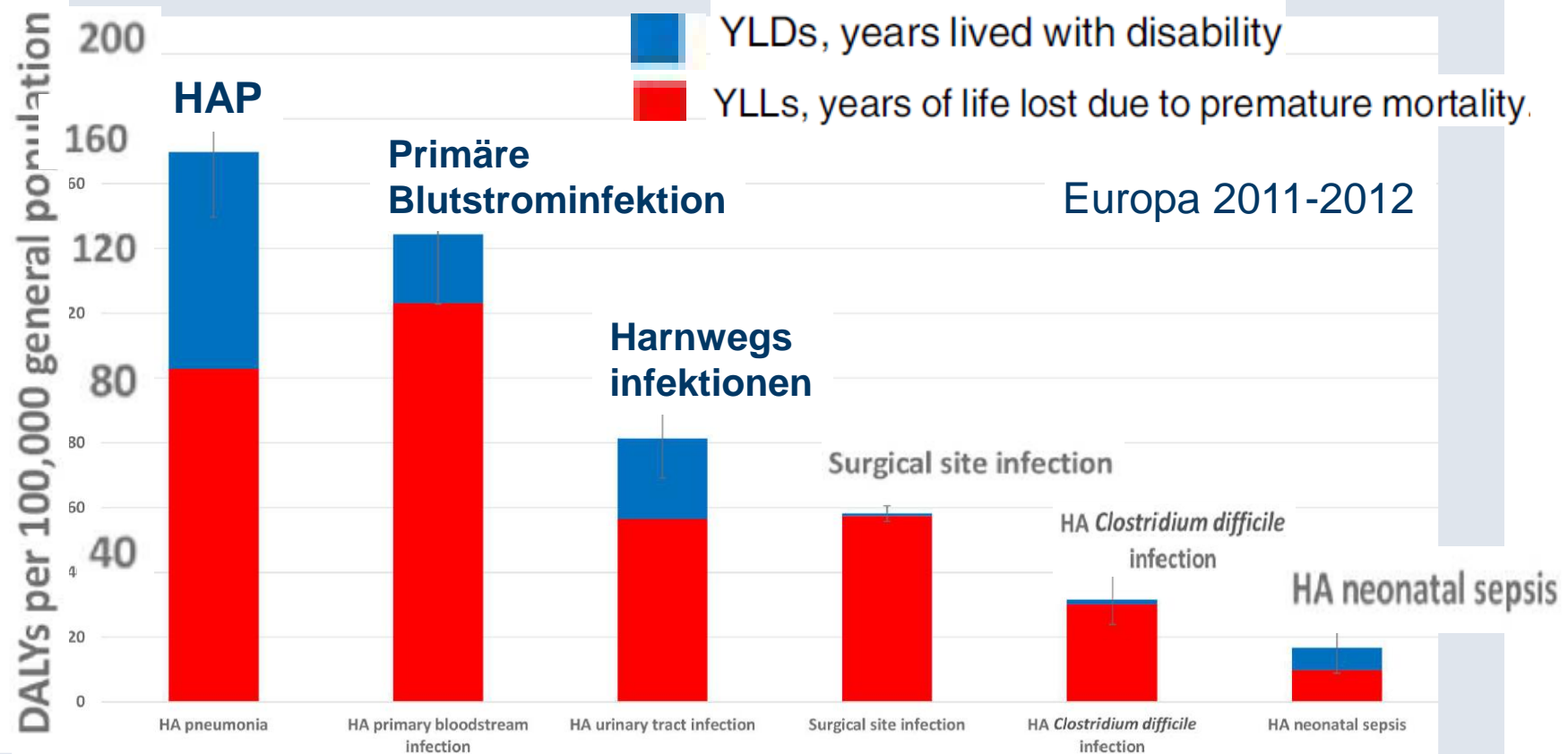
ECDC, European Center of Disease Prevention and Control

DALYs, Disability – Adjusted Life Years

YLDs, Years lived with disability

YLLs, Years of life lost due to pre-mature mortality

## Pneumonie ist eine schwere gesellschaftliche Last



- **2.609.911 Fälle HAI /Jahr in der EU**
- **501 DALYs/100.000 Einwohner/Jahr**

### **Disability/ DALY:**

- kognitive Dysfunktion
- Nierenversagen
- körperliche Einschränkung (6- Min.-Gehtest, Schmerzen)
- posttraumatische Belastungsstörungen (PTSB)

### **PPS, point prevalence study, 2011-2012**

ECDC, European Center of Disease Prevention and Control

DALYs, Disability – Adjusted Life Years

YLDs, Years lived with disability

YLLs, Years of life lost due to pre-mature mortality



# Does This Patient Have Ventilator-Associated Pneumonia?

*The wards and the post-mortem room show a very striking contrast in their pneumonia statistics . . .*

Sir William Osler, 1907<sup>1</sup>

Röntgen Thorax: neues Infiltrat  
Plus 3 klinische Zeichen

## VAP-Diagnose nach Johanson (1972)

### Kriterien

- ▶ neu aufgetretenes oder persistierendes Infiltrat im Röntgen-Thorax
- plus 2 der folgenden Kriterien:
  - ▶ Fieber  $>38,3^{\circ}\text{C}$  oder Hypothermie  $<36^{\circ}\text{C}$
  - ▶ Leukozytose oder Leukopenie
  - ▶ purulentes Bronchialsekret

### Box. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) National Healthcare Safety Network Definition for Ventilator-Associated Pneumonia

#### Radiology signs

Two or more serial chest radiographs with at least 1 of the following:\*

- New or progressive and persistent infiltrate
- Consolidation
- Cavitation

#### Clinical signs

At least 1 of the following:

- Fever (temperature  $>38^{\circ}\text{C}$  [ $100.4^{\circ}\text{F}$ ] with no other recognized cause)
- Leukopenia ( $<4000$  white blood cells/ $\mu\text{L}$ ) or leukocytosis ( $\geq 12\,000$  white blood cells/ $\mu\text{L}$ )
- For adults 70 years or older, altered mental status with no other recognized cause

Plus at least 2 of the following:

- New onset of purulent sputum, or change in character of sputum, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements
- New-onset or worsening cough, or dyspnea, or tachypnea
- Rales or bronchial breath sounds
- Worsening gas exchange (eg,  $\text{O}_2$  desaturations [eg,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$ ], increased oxygen requirements, or increased ventilation demand)

#### Microbiological criteria (optional)

At least 1 of the following:

- Positive growth in blood culture not related to another source of infection
- Positive growth in culture of pleural fluid
- Positive quantitative culture from bronchoalveolar lavage ( $\geq 10^4$  colony-forming units/mL) or protected specimen brushing ( $\geq 10^3$  colony-forming units/mL)
- Five percent or more of cells with intracellular bacteria on direct microscopic examination of Gram-stained bronchoalveolar lavage fluid
- Histopathological evidence of pneumonia

\*In patients without underlying pulmonary or cardiac disease (eg, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary edema, or chronic obstructive pulmonary disease), 1 definitive chest radiograph is acceptable.

# Does This Patient Have Ventilator-Associated Pneumonia?

*The wards and the post-mortem room show a very striking contrast in their pneumonia statistics . . .*

Sir William Osler, 1907<sup>1</sup>

Kombinationen  
aus verschiedenen  
diagnostischen Zeichen

**Table 6.** Sensitivity and Specificity of Findings in Combination to Diagnose Ventilator-Associated Pneumonia

| Source                              | Combination of Findings  | Sensitivität | Spezifität | LR (95% CI)     |                  |
|-------------------------------------|--|--------------|------------|-----------------|------------------|
|                                     |  |              |            | Positive        | Negative         |
| Independent                         |  |              |            |                 |                  |
| Wunderink et al, <sup>40</sup> 1992 | Radiographic infiltrate, positive sputum culture, and either fever or leukocytosis | 54           | 62         | 1.4 (0.85-2.4)  | 0.74 (0.45-1.2)  |
| Torres et al, <sup>41</sup> 1994    | Purulent secretions and leukocytosis or radiographic infiltrate                    | 72           | 42         | 1.2 (0.71-2.2)  | 0.67 (0.25-1.8)  |
| Fàbregas et al, <sup>45</sup> 1999  | Radiographic infiltrate plus dichotomous and ordinal results (below)               |              |            |                 |                  |
| Dichotomous results                 | ≥2 of fever, leukocytosis, and purulent sputum                                     | 69           | 75         | 2.8 (0.97-7.9)  | 0.41 (0.17-0.99) |
| Ordinal results                     | 3 of fever, leukocytosis, and purulent sputum                                      |              |            | 2.8 (0.33-23)   |                  |
|                                     | 2 of fever, leukocytosis, or purulent sputum                                       |              |            | 2.8 (0.69-11)   |                  |
|                                     | 1 of fever, leukocytosis, or purulent sputum                                       |              |            | 0.37 (0.09-1.6) |                  |
|                                     | No fever, leukocytosis, or purulent sputum   |              |            | 0.46 (0.10-2.1) |                  |
| Nonindependent                      |  |              |            |                 |                  |
| Bregeon et al, <sup>48</sup> 2000   | Fever, radiographic infiltrate, purulent sputum, alteration of gas exchange        | 100          | 62         | 2.5 (1.3-4.8)   | 0.06 (0-0.87)    |

Abbreviations: CI, confidence interval; LR, likelihood ratio.

## Unnötige Antiinfektiva-Verordnungen

Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Mar;35(3):278-84. doi: 10.1086/675279. Epub 2014 Feb 3.

**Ventilator-associated pneumonia: overdiagnosis and treatment are common in medical and surgical intensive care units.**

Nussenblatt V<sup>1</sup>, Avdic E, Berenholtz S, Daugherty E, Hadhazy E, Lipsett PA, Maragakis LL, Perl TM, Speck K, Swoboda SM, Ziai W, Cosgrove SE.

231 VAPs, 6 ICUs, prospektive Observation  
135 (58%) unwahrscheinlich laut Expertenkommittee  
1183 unnötige Antiinfektivatage wurde verordnet

## 40.000 nosokomiale Pneumonien/Jahr in Deutschland \*

|  | Nichtinvasive Beatmung                         | Invasive Beatmung                      | Keine Beatmung                                 |
|--|--|--|--|
| Beatmungsrate<br>(pro 100 Patiententage) | 2,4 (0,9-5,1)                                  | 35,4 (23,1-47,5)                       | 0  |
| Pneumonierate (mean)                     | 1,6 pro 1000<br>nichtinvasive<br>Beatmungstage | 5,4 pro 1000 invasive<br>Beatmungstage | 0,6 pro 1000<br>Patiententage ohne<br>Beatmung |
| Letalität auf der<br>Intensivstation (%) | 21,3   | 18,1                                   | 13,3   |

**Tab. 2:** Mediane (Q1-Q3) der Beatmungsraten und der Inzidenzdichte der Pneumonie in Abhängigkeit von der Beatmung in 400 KISS-Intensivstationen 2005-07 [14\*].

### \* Hochrechnung aus KISS:

2,8 Millionen Beatmungstage und 5,4 Inzidenz/1000 Beatmungstage  
= 15500 VAP/Jahr + 60 % nosokomiale Pneumonien

| Studie               | Design  | Letalität der Fälle | Zusätzliche Letalität   | Bemerkungen  |
|----------------------|---|---------------------|---|--|
| Safdar 2005 [27]     | 6 Studien mit Endpunkt Letalität auf der Intensivstation<br><br>4 Studien mit Endpunkt Letalität im Krankenhaus   | n.a                 | In Intensivstationen:<br>OR= 2,03;<br>CI95 1,16-3,56<br><br>Im Krankenhaus:<br>OR= 1,64;<br>CI95 0,86-3,14  | Zeit bis zur Pneumonie nicht berücksichtigt, signifikante Heterogenität  |
| Melsen 2009 [28]     | 52 Studien, (gematchte Kohortenstudien und andere Beobachtungsstudien) 4882 Fälle, 4 Studien mit ARDS-Patienten, 9 Studien mit Trauma-Patienten                                 | 14-70 %             | RR= 1,27;<br>CI95 1,15-1,39<br>Nur ARDS-Patienten: RR=1,09;<br>CI95 0,87-1,37)<br>Nur Trauma-patienten: RR=0,86;<br>CI95 0,72-1,04                | Insgesamt erhebliche Heterogenität der Studien<br><br>bei Konzentration auf ARDS- und Trauma-Patienten geringe Heterogenität und keine signifikant erhöhte Letalität   |
| Muscudere 2010 [20*] | 14 gematchte Studien<br><br>9 Studien mit Endpunkt Letalität auf der Intensivstation<br><br>7 Studien mit Endpunkt Letalität im Krankenhaus<br><br>4 Studien zu Traumapatienten | 22%                 | absolut: 13,5%<br>OR=1,94;<br>CI95 1,24-3,03<br><br>absolut: 1,1%<br>OR=1,03;<br>CI95 0,89-1,21<br><br>absolut: 4%<br>OR= 1,28;<br>CI95 0,7-2,33) | signifikante Heterogenität bei den Studien mit dem Endpunkt Letalität auf der Intensivstation, geringe Heterogenität bei denen mit dem Endpunkt Krankenhausletalität<br><br>Nach dieser Studie ist die Assoziation zwischen VAP und Letalität unklar, zumindest scheint sie nicht zu existieren bezogen auf die Krankenhausletalität |

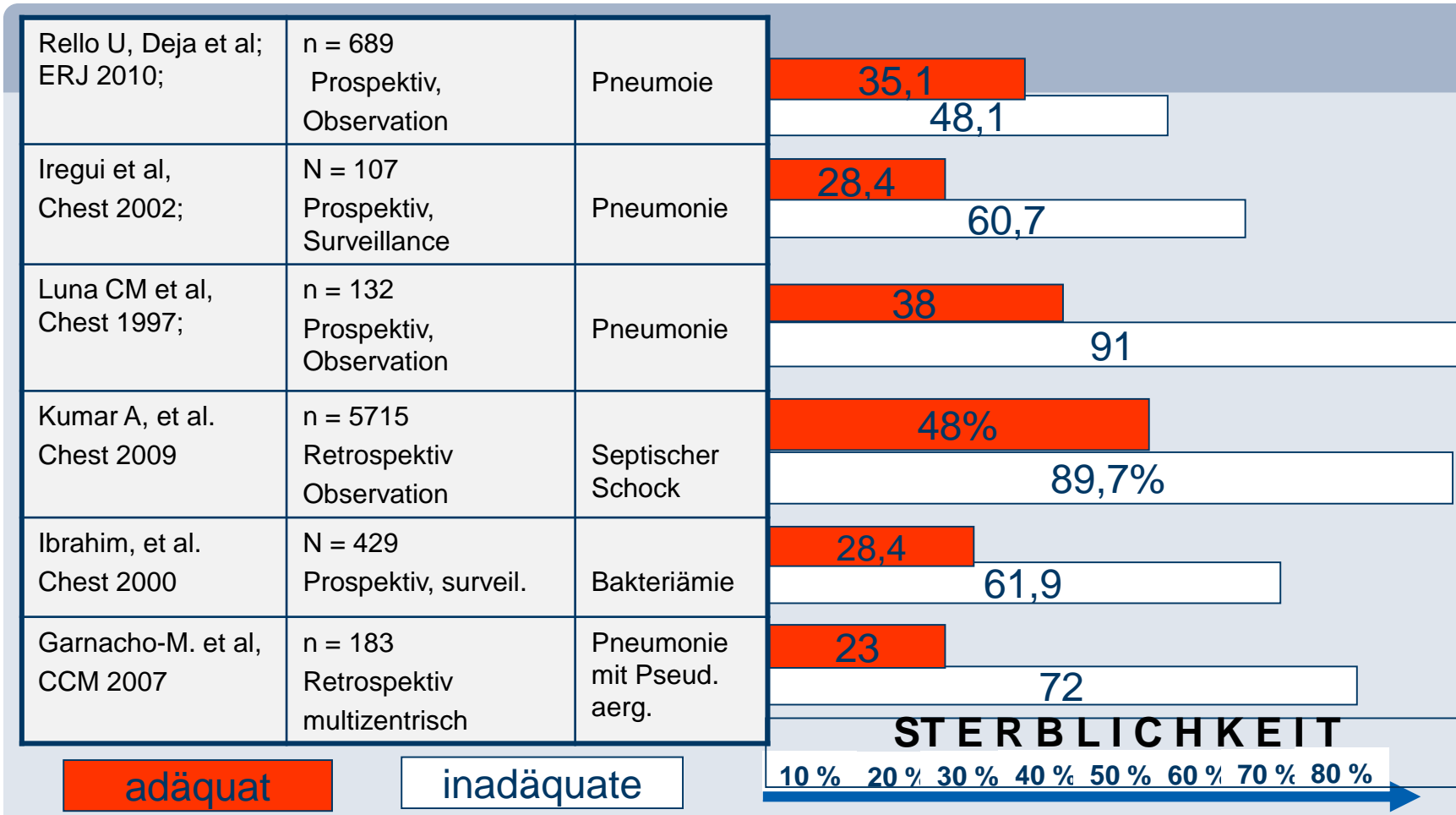
**Tab. 3:** Übersicht über Metaanalysen zur zusätzlichen Letalität wegen VAP (beschränkt auf solche mit großem Umfang eingeschlossener Studien, gutem Design und Aktualität).

**Sterben mit VAP,  
selten an VAP!**

**M. Bekaert, J.-F. Timsit, et al.**  
Am J Respir Crit Care Med,  
2011; 184: 1133-1139

**Zusätzliche Sterblichkeit:**  
**4,4%, Tag 30 ICU**  
**5,9% Tag 60 ICU**

## Eine wirksame Therapie verbessert die Überlebensrate





# Early- and Late-Onset Pneumonia: Is This Still a Useful Classification?<sup>▽</sup>

Petra Gastmeier,<sup>1,2\*</sup> Dorit Sohr,<sup>2</sup> Christine Geffers,<sup>2</sup> Henning Rüden,<sup>2</sup>  
Ralf-Peter Vonberg,<sup>1</sup> and Tobias Welte<sup>3</sup>

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2009, p. 2714–2718

TABLE 3. Isolates per 100 pneumonia cases for the most frequent microorganisms, together with the order of frequency of the four most frequent pathogens<sup>a</sup>

| Pathogen                  | No. of isolates per 100 pneumonia cases (order of frequency) |            |            |                        |            |            |
|---------------------------|--|------------|------------|------------------------|------------|------------|
|                           | “Early-onset” pneumonia                                      |            |            | “Late-onset” pneumonia |            |            |
|                           | 1–4 days   | 1–5 days   | 1–7 days   | >4th day               | >5th day   | >7th day   |
| <i>S. aureus</i>          | 25.7 (1st)   | 26.8 (1st) | 26.9 (1st) | 23.7 (1st)             | 23.0 (1st) | 21.0 (1st) |
| MSSA                      | 21.4   | 22.9       | 22.7       | 16.8                   | 13.8       | 14.5       |
| MRSA                      | 4.3  | 4.0        | 4.3        | 6.9                    | 6.5        | 6.5        |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 11.6 (2nd)   | 11.6 (2nd) | 11.9 (2nd) | 17.4 (2nd)             | 16.1 (2nd) | 19.9 (2nd) |
| <i>K. pneumoniae</i>      | 10.8 (3rd)   | 10.7 (4th) | 11.1 (3rd) | 11.8 (3rd)             | 10.6 (3rd) | 12.6 (3rd) |
| <i>E. coli</i>            | 10.0 (4th)   | 10.8 (3rd) | 10.6 (4th) | 10.1 (4th)             | 8.7 (4th)  | 10.1 (4th) |
| <i>S. pneumoniae</i>      | 9.3  | 8.9        | 8.3        | 5.1                    | 4.2        | 4.3        |
| <i>Enterobacter</i> spp.  | 6.4  | 6.7        | 7.5        | 8.8                    | 7.9        | 9.4        |
| <i>Haemophilus</i> spp.   | 6.9  | 6.9        | 6.7        | 3.9                    | 3.1        | 2.9        |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | 2.6  | 2.6        | 3.2        | 4.8                    | 4.5        | 5.5        |
| <i>S. maltophilia</i>     | 1.3  | 1.3        | 1.4        | 3.1                    | 3.0        | 3.8        |

<sup>a</sup> From KISS, 1997 to 2004.

## Late versus early VAP

Tab. 7: Erregerspektrum bei „früher“ und „später“ beatmungsassoziiierter Pneumonie in internationalen Studien.

| Tag nach Beginn der<br>Beatmung<br>Author/no. | ≤ 5 d                   | ≥ 6 d                  | ≤ 5 d                        | ≥ 6 d                        | ≤ 5 d                    | ≥ 6 d                    | ≤ 4 d                   | ≥ 5 d                   |
|---|-------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
|   | Pirrachio<br>2009 [42]  | Gacouin<br>2009 [43]   | Rangel 2009<br>[44]          | Rangel 2009<br>[44]          | Leone 2007<br>[45]       | Leone 2007<br>[45]       | Ibrahim 2000<br>[46]    | Ibrahim 2000<br>[46]    |
| Anzahl Patienten/ Anzahl<br>Erreger           | 136/191                 | 76/100                 | 7/78                         | 7/97                         | 39/50                    | 76/90                    | 235/247                 | 185/223                 |
| Studiendesign                                 | Prospek- tiv,<br>1 SICU | Prospek- tiv,<br>1 ICU | Retro-<br>spektiv,<br>1 SICU | Retro-<br>spektiv,<br>1 SICU | Prospek- tiv,<br>1 MSICU | Prospek- tiv,<br>1 MSICU | Prospek- tiv,<br>2 ICUs | Prospek- tiv,<br>2 ICUs |
| Nutzung invasiver<br>diagnostischer Methoden  | ja                      | ja                     | ja                           | ja                           | ja                       | ja                       | teilweise               | teilweise               |
| Erregerhäufigkeit % (Rang)                    |                         |                        |                              |                              |                          |                          |                         |                         |
| <b>S. aureus</b>                              | 36.1 (1)                | 21.0 (1)               | 14.1 (1)                     | 21.6 (1)                     | 34.0 (1)                 | 27.8 (1)                 | 34.0 (1)                | 26.5 (2)                |
| MSSA  | 32.5                    | 12.0                   | 10.3                         | 16.5                         | 30.0                     | 26.7                     | 17.0                    | 9.0                     |
| <b>MRSA</b>                                   | 3.7                     | 9.0                    | 3.8                          | 5.1                          | 4.0                      | 1.1                      | 17.0                    | 17.5                    |
| <i>P. aeruginosa</i>                          | 10.0 (4)                | 21.0 (1)               | 1.3                          | 9.3 (5)                      | 10.0 (3)                 | 10.0 (4)                 | 23.9 (2)                | 31.8 (1)                |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                     | 2.6 (7)                 | 4.0 (8)                | 11.5 (3)                     | 11.3 (4)                     |                          | 6.7 (6)                  | 2.4 (7)                 | 4.5 (6)                 |
| <i>H. influenza</i>                           | 15.2 (2)                | 3.0 (9)                | 28.2 (1)                     | 15.5 (2)                     | 26.0 (2)                 | 16.7 (2)                 | 5.7 (5)                 | 2.2 (8)                 |
| <i>S. pneumonia</i>                           |                         | 1.0 (10)               | 9.0 (5)                      | 4.1 (7)                      |                          |                          | 1.6 (10)                | 0,9                     |
| <i>E. coli</i>                                |                         | 12.0 (3)               | 6.4 (6)                      | 7.2 (6)                      | 4.0 (6)                  | 4.4 (8)                  | 2.4 (7)                 | 1.3 (10)                |
| <i>Klebsiella spp.</i>                        | 5.2 (6)                 | 9.0 (4)                | 6.4 (6)                      | 2.1 (10)                     | 2.0 (7)                  | 4.4 (8)                  | 5.2 (6)                 | 5.4 (5)                 |
| <i>Enterobacter spp.</i>                      | 5.8 (5)                 | 8.0 (5)                | 3.8 (9)                      | 3.1 (9)                      | 8.0 (5)                  | 6.7 (6)                  | 9.7 (3)                 | 8.5 (4)                 |
| <i>Proteus spp.</i>                           | 1.0 (10)                | 1.0                    |                              | 2.1 (10)                     | 2.0 (7)                  | 10.0 (4)                 | 1.6 (10)                | 2.2 (8)                 |
| <i>Serratia spp.</i>                          | 1.6 (9)                 | 6.0 (7)                | 5.1 (8)                      | 2.1 (10)                     |                          |                          | 2.4 (7)                 | 3.1 (7)                 |
| <i>Streptococcus spp.</i>                     | 11.0 (3)                |                        | 2.6 (10)                     | 4.1 (7)                      | 10.0 (3)                 | 11.1(3)                  |                         |                         |
| <i>S. maltophilia</i>                         | 2.1 (8)                 | 8.0 (5)                | 10.3 (4)                     | 14.4 (3)                     |                          |                          | 6.9(4)                  | 9.4 (3)                 |
| Polymikrobiell                                | n.d.                    | n.d.                   | n.d.                         | n.d.                         | n.d.                     | n.d.                     | 20.9                    | 27.6                    |



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

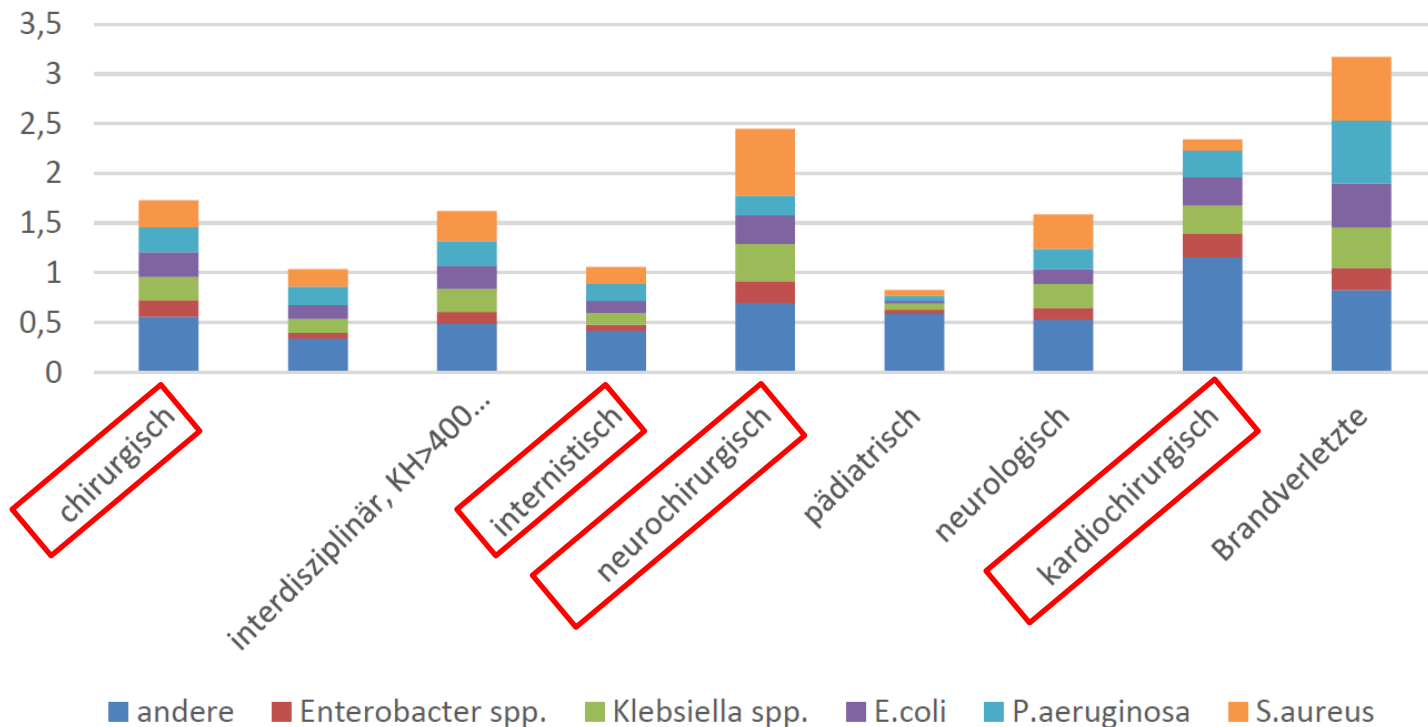


Abb. 2: Erreger der Beatmungs-assoziierten Pneumonie (pro 1.000 Patiententage) nach Art der Intensivstation (Basis: Daten von ITS-KISS 2011-2015).

# 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

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(5):575–82

Andre C. Kalil,<sup>1,a</sup> Mark L. Metersky,<sup>2,a</sup> Michael Klompas,<sup>3,4</sup> John Muscedere,<sup>5</sup> Daniel A. Sweeney,<sup>6</sup> Lucy B. Palmer,<sup>7</sup> Lena M. Napolitano,<sup>8</sup> Naomi P. O'Grady,<sup>9</sup> John G. Bartlett,<sup>10</sup> Jordi Carratalà,<sup>11</sup> Ali A. El Solh,<sup>12</sup> Santiago Ewig,<sup>13</sup> Paul D. Fey,<sup>14</sup> Thomas M. File Jr,<sup>15</sup> Marcos I. Restrepo,<sup>16</sup> Jason A. Roberts,<sup>17,18</sup> Grant W. Waterer,<sup>19</sup> Peggy Cruse,<sup>20</sup> Shandra L. Knight,<sup>20</sup> and Jan L. Brozek<sup>21</sup>

groups. The major differences between this guideline and the 2005 version [1] include the following: the use of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology for the evaluation of all available evidence (Table 1) [2]; the removal of the concept of healthcare-associated pneumonia (HCAP); and the recommendation that each hospital generate antibiograms to guide healthcare professionals with respect to the optimal choice of

**Table 2. Risk Factors for Multidrug-Resistant Pathogens**

**Risk factors for MDR VAP**

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d
- Septic shock at time of VAP
- ARDS preceding VAP
- Five or more days of hospitalization prior to the occurrence of VAP
- Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

**Risk factors for MDR HAP**

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

**Risk factors for MRSA VAP/HAP**

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

**Risk factors for MDR *Pseudomonas* VAP/HAP**

- Prior intravenous antibiotic use within 90 d

# Entscheidung berücksichtigt: VAP ja und Resistenzlage der Station

## Ergebnis: Kombinationstherapie

**A**  
**Lactam (MRSA)**

**plus B β-Lactam**  
**(Ps.aerg)**

**plus C non-β-**  
**(Ps.aerg)**

**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 <sup>a</sup><br>Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h<br>(consider a loading dose of 25–30 mg/kg × 1 for severe illness) | Antipseudomonal penicillins <sup>b</sup><br>Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h <sup>b</sup> | Fluoroquinolones<br>Ciprofloxacin 400 mg IV q8h<br>Levofloxacin 750 mg IV q24h   |
| OR   | OR  | OR   |
| Oxazolidinones<br>Linezolid 600 mg IV q12h   | Cephalosporins <sup>b</sup><br>Cefepime 2 g IV q8h<br>Ceftazidime 2 g IV q8h                  | Aminoglycosides <sup>a,c</sup><br>Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h<br>Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h<br>Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h   |
|  | OR  | OR   |
|  | Carbapenems <sup>b</sup><br>Imipenem 500 mg IV q6h <sup>d</sup><br>Meropenem 1 g IV q8h       | Polymyxins <sup>a,e</sup><br>Colistin 5 mg/kg IV × 1 (loading dose) followed by 2.5 mg × (1.5 × CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135]<br>Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses |
|  | OR  |  |
|  | Monobactams <sup>f</sup><br>Aztreonam 2 g IV q8h  |  |

# Entscheidung berücksichtigt: keine VAP und Risiko zu versterben, MRSA Risiko und Abx-Vorthherapie

One of the following

One of the following , Plus MRSA

Two of the following , plus MRSA

| Table 4. Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia) |   |  |
|---|---|--|
| Not at High Risk of Mortality <sup>a</sup> and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA <sup>b,c</sup>                    | Not at High Risk of Mortality <sup>a</sup> but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA <sup>b,c</sup>                                      | High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d <sup>a,c</sup>  |
| One of the following:   | One of the following:   | Two of the following, avoid 2 $\beta$ -lactams:  |
| Piperacillin-tazobactam <sup>d</sup> 4.5 g IV q6h   | Piperacillin-tazobactam <sup>d</sup> 4.5 g IV q6h   | Piperacillin-tazobactam <sup>d</sup> 4.5 g IV q6h  |
| OR  | OR  | OR   |
| Cefepime <sup>d</sup> 2 g IV q8h  | Cefepime <sup>d</sup> or ceftazidime <sup>d</sup> 2 g IV q8h  | Cefepime <sup>d</sup> or ceftazidime <sup>d</sup> 2 g IV q8h   |
| OR  | OR  | OR   |
| Levofloxacin 750 mg IV daily  | Levofloxacin 750 mg IV daily  | Levofloxacin 750 mg IV daily   |
|   | Ciprofloxacin 400 mg IV q8h   | Ciprofloxacin 400 mg IV q8h  |
|   | OR  | OR   |
| Imipenem <sup>d</sup> 500 mg IV q6h   | Imipenem <sup>d</sup> 500 mg IV q6h   | Imipenem <sup>d</sup> 500 mg IV q6h  |
| Meropenem <sup>d</sup> 1 g IV q8h   | Meropenem <sup>d</sup> 1 g IV q8h   | Meropenem <sup>d</sup> 1 g IV q8h  |
|   | OR  | OR   |
|   | Aztreonam 2 g IV q8h  | Amikacin 15–20 mg/kg IV daily  |
|   |   | Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily  |
|   |   | Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily  |
|   |   | OR   |
|   |   | Aztreonam <sup>e</sup> 2 g IV q8h  |
|   | Plus:   | Plus:  |
|   | Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg $\times$ 1 for severe illness) | Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV $\times$ 1 for severe illness)   |
|   | OR  | OR   |
|   | Linezolid 600 mg IV q12h  | Linezolid 600 mg IV q12h   |
|   |   | If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include:<br>Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and cefazolin are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP. |
|   |   | If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any $\beta$ -lactam-based antibiotic, include coverage for MSSA.   |



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

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

## Kalkulierte Therapie erfordert eine Resistenzstatistik

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

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

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

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

## Oropharyngeale Standardflora

### Bakterien und Pilze der oropharyngealen Standardflora ohne therapeutische Relevanz bei nosokomialer Pneumonie

*Corynebacterium* spp.

*Enterococcus* spp.

*Neisseria* spp.

α-hämolysierende (vergrünende) Streptokokken

Koagulase-negative Staphylokokken

*Candida* spp.

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

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

## Infektionserreger nosokomiale Pneumonie

### Infektionserreger nosokomialer Pneumonie ohne Risiko für MRE

#### Enterobacteriaceae

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* spp.
- *Enterobacter* spp.

*Haemophilus influenzae*

*Staphylococcus aureus* (MSSA)

*Streptococcus pneumoniae*

### Infektionserreger nosokomialer Pneumonie mit Risikofaktoren für MRE

#### zusätzlich:

Methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

ESBL-bildende Enterobakterien

*Pseudomonas aeruginosa*

*Acinetobacter baumannii*

*Stenotrophomonas maltophilia*



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

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

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

*Zusätzliche Risikofaktoren für P. aeruginosa:*

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

\* Die Mehrzahl der Patienten mit einer derartigen Kolonisation werden keine HAP durch

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

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

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

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

## Kalkulierte Therapie bei Risiko mit MRE

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

- Piperacillin/Tazobactam
- Cefepim
- Imipenem
- Meropenem
- Ceftazidim soll nur in Kombination mit einer gegen Gram-positive Erreger wirksamen Substanz eingesetzt werden
- Als Kombinationspartner werden Aminoglykoside oder pseudomonaswirksame Fluorchinolone empfohlen (siehe Tabelle 11)

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

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

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

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

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

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

**- 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

# Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors

Martin-Loeches I, Deja M, et al.  
Intensive Care Med 2012;

## 485 Patienten mit HAP oder VAP mit Erregernachweis

**Gruppe 1 (152 Pat, 31%):** early-onset Pneumonia ohne Risikofaktoren für MRE  
SAPS II 44,6 +/-16,5

**Gruppe 2: (333 Pat. 69,9%):** early onset plus Risikofaktoren für MRE und late onset  
SAPS II 47,4 +/-17,8 (p=0,04)

**Mortalität bei MRE- Patienten höher (47,5% /28,5%, p< 0,001)**

**Inadäquate ABx Therapie bei MRE – Patienten höher (29,5% /11,5%; p< 0,01)**

**Pat mit adäquater Therapie geringere Sterblichkeit 35,2 %/48,1 %, p =0,001)**

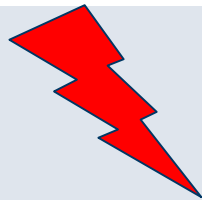


## **Kalkulierte Therapie incl. MRE für Patienten in Einrichtungen mit > 25% MRE-Prävalenz**

### **Logistische Regression:**

Patienten der Gruppe 1 haben höheres Risiko für MRE, wenn

- Schwere Sepsis oder Schock OR 3,7; 95%CI 1,5-8,9)
- Prävalenz MRE > 25% OR 11,3;95%CI 2,1-59,3;



**Overuse/ Resistenzzunahme ?**

**Diagnostik als Voraussetzung für  
De-escalation bzw. gezielte Therapie**

**Wissen schafft Gesundheit**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Campus Lübeck, maria.deja@uksh.de

**Welche Rolle haben Biomarker für die Diagnose der HAP und die Diagnose der Sepsis im Rahmen der HAP?**

## Biomarker: Procalcitonin

Der Einsatz von Biomarkern zur Diagnose der HAP ist nicht zu empfehlen, da keine ausreichende Evidenz für eine zusätzliche, von anderen Parametern unabhängige Aussagekraft vorliegt. Procalcitonin soll bei Verdacht auf Sepsis im Rahmen der HAP als sensitiver Marker in der initialen Diagnostik eingesetzt werden. Laktat soll zur Diagnose des septischen Schocks im Rahmen der HAP eingesetzt werden. Starke Empfehlung, Evidenz B

de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 819-827

Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al; PRORATA Trial Group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463-74.

Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012; 55:651-62.

Stolz D, Smyrniotou N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34:1364-75.

Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al; ProGUARD Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102-10.



## Therapiedauer der Pneumonie

### E19: Wie lange sollen nosokomiale Pneumonien behandelt werden?

Die Therapiedauer soll im Regelfall sieben bis acht Tage betragen. Bei *S. aureus* Bakteriämie im Rahmen der HAP ist eine längere Therapiedauer von mindestens 14 Tagen erforderlich. Starke Empfehlung, Evidenz A

Procalcitonin (PCT) sollte nur im Rahmen von PCT-basierten Protokollen zur Steuerung der Therapiedauer eingesetzt werden. Schwache Empfehlung, Evidenz B

## CPIs- Score für Deeskalation:

### Diagnose- Tool > 5/6 Punkte

|   | 0 points              | 1 point                         | 2 points                                 |
|---|-----------------------|---------------------------------|--|
| Temperature, °C   | ≥36.5 – ≤38.4         | ≥38.5 – ≤38.9                   | ≥39.0 or ≤36.0                           |
| Leukocyte count, mm <sup>3</sup>                        | ≥4,000 – ≤11,000      | <4,000 or >11,000               | <4,000 or >11,000<br>>50% immature forms |
| Tracheal secretion                                      | no tracheal secretion | non-purulent tracheal secretion | purulent tracheal secretion              |
| Oxygenation: PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mm Hg | >240 or ARDS*         |                                 | ≤240 and no ARDS*                        |
| Chest x-ray   | no infiltrates        | diffuse infiltrates             | localized infiltrates                    |
| * see Table 6 for definition of ARDS                    |                       |                                 |  |

Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. Am Rev Respir Dis 1991; 143:1121–9.

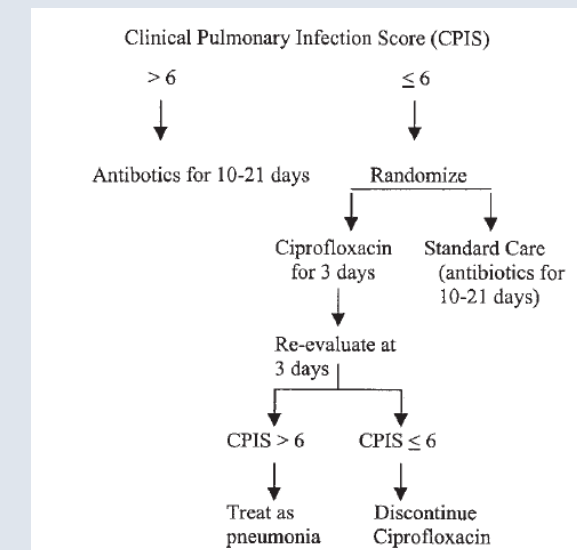
Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. Respir Care 2011; 56:1087–94.

## Deescalation durch Re- Evaluation und Beenden der Therapie

**TABLE 4**

**OUTCOME ENDPOINTS IN THE TWO STUDY GROUPS**

| Variable                           | Experimental | Standard Therapy | p Value   |
|------------------------------------|--------------|------------------|-----------|
| Length of ICU stay, d              |              |                  |           |
| Mean/median                        | 9.4/4        | 14.7/9           | 0.04      |
| Range                              | 1–47         | 1–91             |           |
| Mortality, d                       |              |                  |           |
| 3                                  | 0% (0/39)    | 7% (3/42)        | NS*       |
| 14                                 | 8% (3/39)    | 21% (9/42)       | NS        |
| 30                                 | 13% (5/39)   | 31% (13/42)      | NS (0.06) |
| Resolution of pulmonary infiltrate |              |                  | NS        |
| Complete resolution                | 41% (16/39)  | 21% (9/42)       |           |
| Partial resolution                 | 18% (7/39)   | 14% (6/42)       |           |
| Unchanged                          | 18% (7/39)   | 36% (15/42)      |           |
| Worsening                          | 0/39         | 10% (4/42)       |           |
| No follow-up films                 | 23% (9/39)   | 19% (8/42)       |           |



**ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND SUPERINFECTIONS IN THE EXPERIMENTAL AND STANDARD THERAPY GROUPS**

| Variable   | Experimental | Standard Therapy | p Value   |
|--|--------------|------------------|-----------|
| Antimicrobial resistance and/or superinfections* | 14% (5/37)   | 38% (14/37)      | p = 0.017 |

## Clinical Cure – Pneumonie – mögliche Endpunkte

|   |   |
|---|---|
| Entfiebung                                      | • Schnelle Entfiebung als Qualitätsindikator der Antibiotikatherapie  |
| Abklingen der Symptome                          | • Erfassbar durch bestimmte Symptomfragebögen (objektiviert)  |
| Zeit bis zur klinischen Stabilität              | • Verbessert sich die Atmung? Auskultationsbefund? O <sub>2</sub> -Sättigung?   |
| Mortalität zwischen<br>72h und 10d              | • <72h (oft kardiopulmonale Ursachen, kaum Einfluss der ABx)<br>• >10d (oft Nebenerkrankungen ursächlich für die Sterblichkeit) |
| Median der ICU Liegedauer und<br>Beatmungsdauer | • Inadäquate AB-Therapie verlängert die Liege- und Beatmungsdauer von Patienten   |
| Entwicklung von Komplikationen                  | • zB Nekrosen, Empyem, weitere Infektionen -> Knochen, Herzklappen  |
| Persistierende Bakteriämie                      | • Versagen der AB-Therapie bei bestehender oder erneut auftretender Bakteriämie mit dem verursachenden Erreger                  |
| Entstehung von Resistenzen                      | • Der ursächliche Erreger ändert sein Resistenzspektrum   |

## Deeskalation: Begriffsfindung II

- Absetzen einer begonnenen antiinfektiven Therapie
  - Verkürzung einer Therapie
  - Monotherapie einer Kombinationstherapie
- Schmalspektrumantibiotikum anstelle Breitspektrumantibiotikum

### Indikation:

- klinische Besserung
  - gezielte Therapie eines kausalen Erregers
- Verdachtsdiagnose wird verworfen / Re- Evaluation

## Positive Studien

**De-eskalation führt zur Reduktion der Mortalität (1,2,3,4,5,9 )**

**De-eskalation führt zur Verkürzung LOS auf der Intensivstation (6)**

**De-eskalation reduziert Reinfektionsrate ( 7)**

**De-eskalation führt nicht zum Anstieg der Mortalität (8)**

**Observa  
tions-  
studien**

1. Garnacho-Montero, et al. Intensive care med 2014; 40:32-40
2. Rello, et al. Crit Care Med 2004; 32: 2138-2190
3. Kollef, et al. Chest 2006; 129:1210-1218
4. Giantsou, et al. Intensive Care Med 2007; 33: 1533-40
5. Joung, et al. Crit Care Med 2011; 15:R79
6. Alvarez-Larma, et al. Crit Care 2006; 10:R78
7. Morel, et al. Crit Care 2010; 14: R225
8. Mokart, et al. Intensive care med. 2014; 40:41-49
9. Gutiérrez-P., et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2017;10: 457-465

Immunkompromitierte Patienten

**Wissen schafft Gesundheit**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Campus Lübeck, maria.deja@uksh.de

## Negative Studien

**De-eskalation führt nicht Zunahme/Abnahme der Mortalität (1, 2)**

**De-eskalation führt nicht zur kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation (1)**

**De-eskalation führt zur Zunahme an MRE (2)**

**De-eskalation führt zur längeren Therapiedauer (1, 3)**



RCTs

1. Leone, et al. Intensive Care Med 2014; 40: 1399-1408

2. Kim, et al. Crit Care 2014; 40: 41-49

Observationsstudie

3. Turza, et al. Surgical Infections 2016; 17:48-52

## „Time out“

nach 48-72 Std.

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

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

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



## Therapiedauer

### Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings

Michael Klompas,<sup>1,2</sup> Lingling Li,<sup>1</sup> John T. Menchaca,<sup>1</sup> and Susan Gruber<sup>1</sup>; for the Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program

Patienten mit VAP und mit stabiler Funktion mind. 3 Tage  
PEEP  $\leq$  5 cm H<sub>2</sub>O und FiO<sub>2</sub> < 40 %

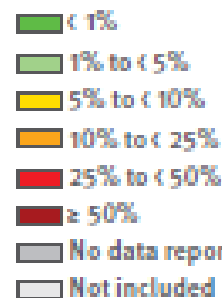
- Retrospektiv
- 2004-2016
- Singel center
- 1290 Patienten
- 259 Patienten für 1-3 Tage Abx
- 1031 Patienten für > 3 Tage ABx

## Therapiedauer: „Screening daily settings“

**Table 3. Competing Risk Analyses of Outcomes Among Patients Prescribed 1–3 Days Versus >3 Days of Antibiotics**

| Patient Population   | No.  | Time to Extubation Alive |        | Ventilator Death |        | Time to Hospital Discharge Alive |        | Hospital Death  |        |
|--|------|--------------------------|--------|------------------|--------|----------------------------------|--------|-----------------|--------|
|  |      | HR (95% CI)              | PValue | HR (95% CI)      | PValue | HR (95% CI)                      | PValue | HR (95% CI)     | PValue |
| All patients   | 1290 | 1.16 (.98–1.36)          | .08    | 0.82 (.55–1.22)  | .32    | 1.07 (.91–1.26)                  | .43    | 0.99 (.75–1.31) | .96    |
| Propensity-matched population  | 514  | 1.15 (.97–1.38)          | .12    | 0.89 (.57–1.38)  | .60    | 1.08 (.88–1.32)                  | .45    | 0.92 (.67–1.27) | .62    |
| Patients with VAP diagnosis codes (propensity-matched population)  | 104  | 1.27 (.86–1.88)          | .24    | 0.69 (.26–1.79)  | .44    | 0.94 (.59–1.51)                  | .80    | 1.24 (.66–2.34) | .51    |
| Patients with ≥25 neutrophils per low-power field and positive cultures for potentially pathogenic organisms (propensity-matched population) | 100  | 1.00 (.67–1.49)          | .98    | 0.85 (.29–2.50)  | .77    | 1.33 (.85–2.07)                  | .21    | 0.60 (.27–1.31) | .20    |

**Conclusions.** Very short antibiotic courses (1–3 days) were associated with outcomes similar to longer courses (>3 days) in patients with suspected VAP but minimal and stable ventilator settings. Assessing serial ventilator settings may help clinicians identify candidates for early antibiotic discontinuation.



third-generation cephalosporins,

Figure 3.3. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2016



E. coli

Figure 3.4. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2016



third-generation cephalosporins

Figure 3.5. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



aminoglycosides,

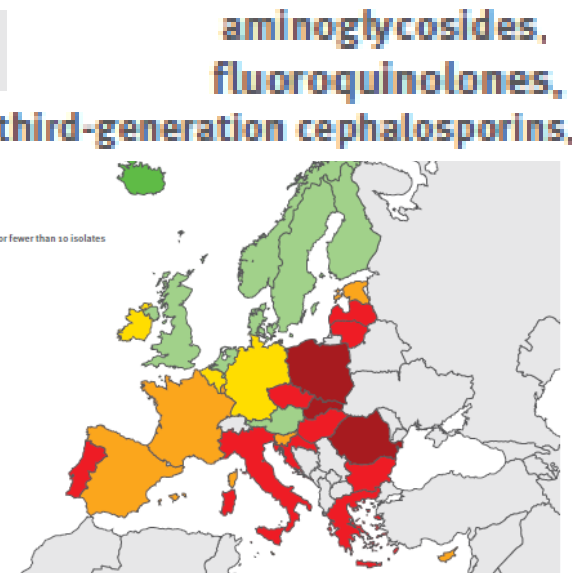
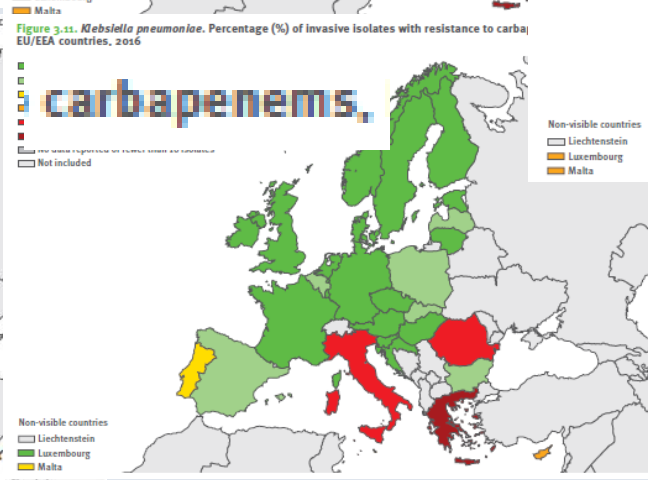
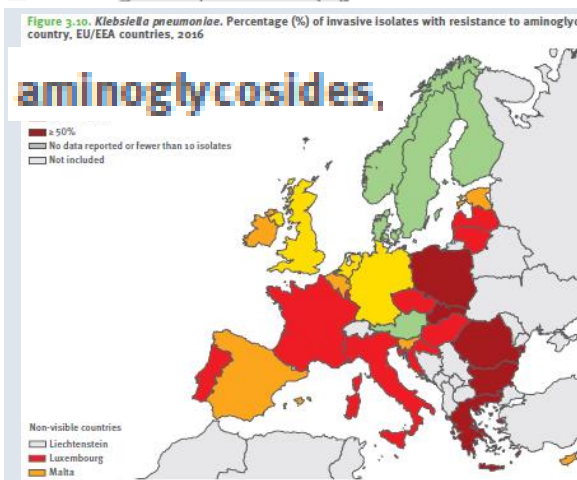
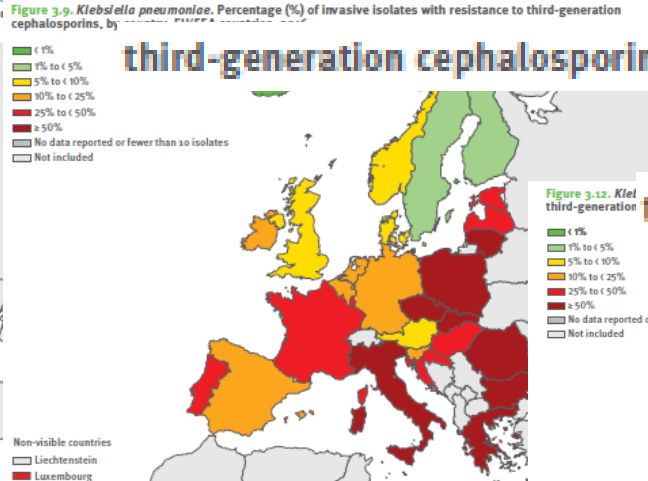
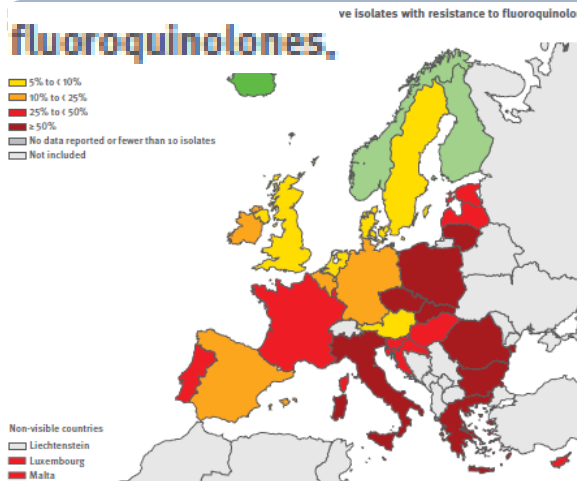
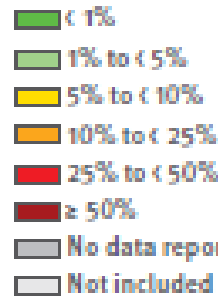
Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, EU/EEA countries, 2016



aminoglycosides,  
aminoglycosides,

fluoroquinolones,

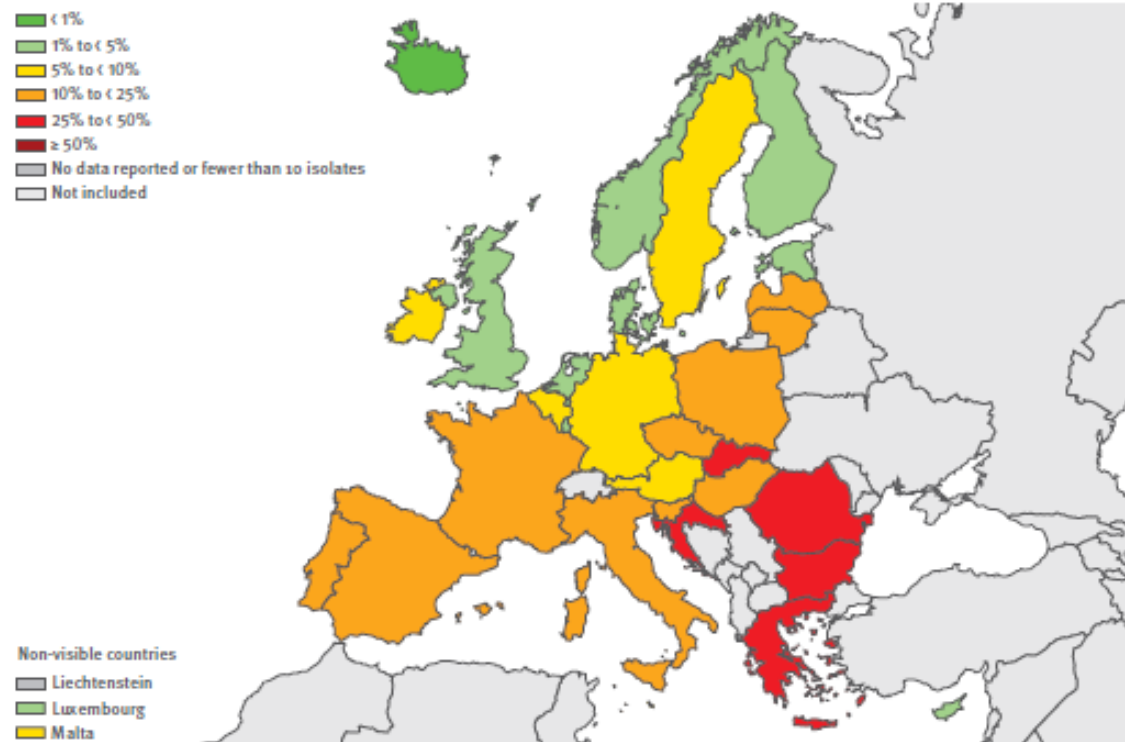
third-generation cephalosporins,





## Kombinierte Resistenz: P. aerg.

**Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2016**



Tazobactam

Ceftazidim

Flurquinolone

Aminoglycoside

Carbapenem



## Kombinierte Resistenz: *Acinetobacter* spp.

**Figure 3.23.** *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



Flurorchinolone

Aminoglycoside

Carbapenem



# Carbapenem-resistente gramnegative Erreger

## Therapieoptionen



### **Pseudomonas arug.**

(KPC, MBL, Effluxpumpen, Porin-Verlust)

- Colistin
- Aminoglycoside
- Fosfomycin
- Aztreonam

Fluorchinolone,  
Ceftazolane/Tazo  
Ceftazidim Avibactam

### **Enterobacteriaceae**

(VIM, KPC, NDM, OXA-48,...)

- Colistin
- Aminoglycoside
- Tigecyclin
- Fosfomycin

Fluorchinolone,  
Tetracycline  
Choramphenicol ?

### **Acinetobacter**

(OXA-48, MBL, Efflux Pumpen...)

- Colistin
- Amoniglycoside
- Tigecyclin
- Sulbactam

Fluorchinolone  
Cotrimoxazol  
Tetracycline

In Anlehnung an ECCMID 2017, A. Antoniadou



<sup>1</sup>Daikos, Markogiannakis. Clin Microbiol Infect 2011;17:1135-1141

<sup>2</sup>Courter JD et al. Pediatr Blood Cancer. 2009;53:379-385.

<sup>3</sup>Lodise TP Jr et al. Clin Infect Dis. 2007;44:357-363.

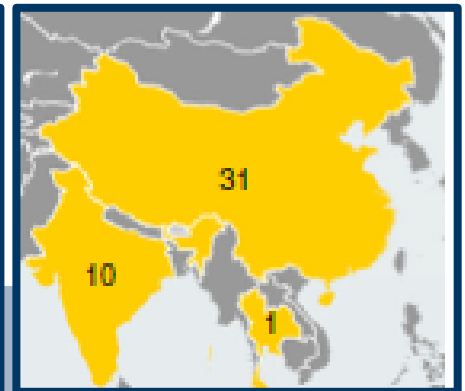
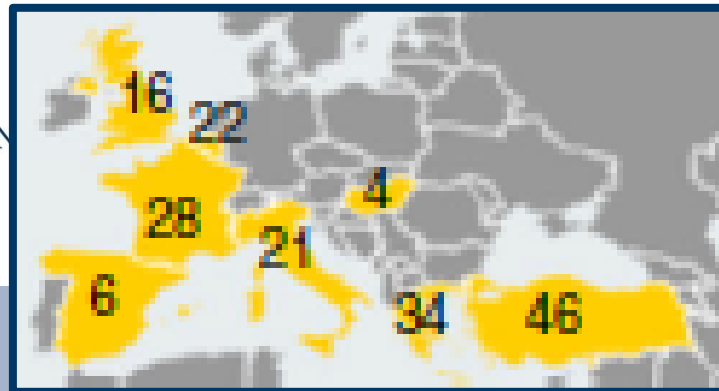
<sup>4</sup>Chastre J et al. Crit Care Med. 2008;36:1089-1096

<sup>5</sup>Betrosian AP et al. Scand J Infect Dis. 2007;39(1):38-43

## Multiresistente Erreger: Therapieoptionen

- **Optimierung der PK/PD**
  - **Protrahierte Gabe/Kontinuierliche Gabe<sup>1</sup>**
  - **Höhere Dosierung von  $\beta$ -Laktamen<sup>2-5</sup>**
- **Verwendung von „old drugs“: Colistin i.v.**
- **Kombinationstherapie**
- **Alternative Administration**
  - **z.B. Inhalation bei VAP (Aminoglykoside, Colistin)**
- **neue Antitibiotika**
- **Steward Ship Programm**
- **Erregerschnelldiagnostik (Point of Care)**
- **Hygiene**

## Survey 2017



Alves, Alp, Koulenti, et al. SANEME-2 Investigators

# Nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults in 2017: an international cross-sectional survey



European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2018) 37:785–794



**410 Stationen**



## Beatmungsparameter

## Apparat

**Table 1** Ventilator settings when prescribing nebulized antibiotics

| Ventilator changes                                       | Total (N = 189) <sup>a</sup> , n (%) <sup>b</sup> |
|--|---|
| Change characteristics of ventilator breath              | 48 (25.4)   |
| Increase PEEP  | 21 (11.1)   |
| Decrease inspiratory flow                                | 20 (10.6)   |
| Use a constant inspiratory flow                          | 48 (25.4)   |
| Increase inspiratory time                                | 38 (20.1)   |
| Insert an end-inspiratory pause                          | 13 (6.9)  |
| Increase tidal volume                                    | 21 (11.1)   |
| Stop the active modifier                                 | 54 (28.6)   |
| Place a filter on the expiratory limb                    | 56 (29.6)   |
| Use sedation to avoid discoordination<br>with ventilator | 26 (13.8)   |
| Use continuous flow or breath actuation                  | 19 (10.1)   |

13% ?

Jet nebulizer 50,4%

Ultraschallvernebler 30,7%

Vibrating Mesh 13,8%

### Expirationsfilterwechsel

- 38,4 % täglich
- 25,3 % 2 x wöchentlich
- 18,5% 1x wöchentlich
- **18,1 % nach jeder Verneblung**

Nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults  
in 2017: an international cross-sectional survey

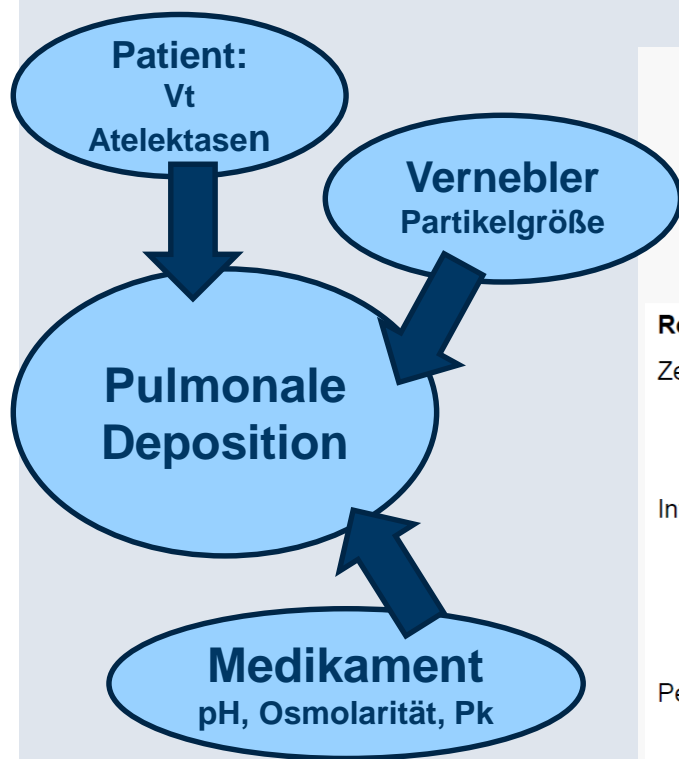
Alves, et al. c

> 5 Anwendungen

| Characteristic    | 2014<br>Total (N = 87), <i>n</i> (%) <sup>a</sup> | 2017<br>Total (N = 261), <i>n</i> (%) <sup>a</sup> | <i>p</i> value |
|-------------------|---|--|----------------|
| VAP treatment     | 58 (66.7)   | 194 (74.3)   | 0.166          |
| VAT treatment     | 56 (64.4)   | 129 (49.4)   | 0.016          |
| MDRO colonization | 46 (52.9)   | 66 (25.3)  | <0.001         |
| Prophylaxis       | 44 (50.6)   | 20 (7.7)   | <0.001         |

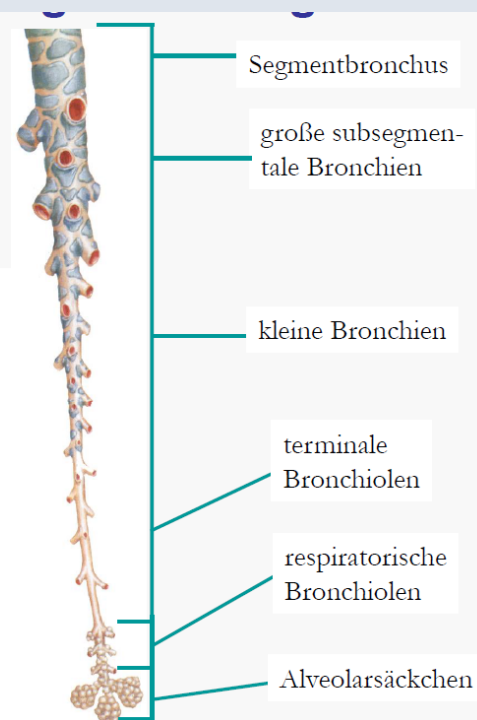
| Antibiotic<br>type | Asia (N = 29) <sup>a</sup> , <i>n</i><br>(%) <sup>b</sup> | Europe (N = 168) <sup>a</sup> , <i>n</i><br>(%) <sup>b</sup> | America (N = 39) <sup>a</sup> , <i>n</i><br>(%) <sup>b</sup> | Total (N = 236) <sup>a</sup> , <i>n</i><br>(%) <sup>b</sup> |
|--------------------|---|--|--|---|
| CMS                | 8 (27.6)*   | 110 (65.5)   | 18 (46.2)*   | 136 (57.6)  |
| Colistin base      | 11 (37.9)   | 67 (39.9)  | 21 (53.8)  | 99 (41.9)   |
| Amikacin           | 6 (20.7)  | 44 (26.2)  | 24 (61.5)*   | 74 (31.4)   |
| Tobramycin         | 8 (27.6)  | 37 (22)  | 15 (38.5)*   | 60 (25.4)   |
| Gentamicin         | 7 (24.1)*   | 17 (10.1)  | 6 (15.4)   | 30 (12.7)   |
| Other              | 10 (34.5)   | 27 (16.1)  | 18 (46.2)  | 55 (23.3)   |

## Teilchengröße entscheidet wesentlich über Deposition



### Regionale Abscheidung nach Partikelgröße:

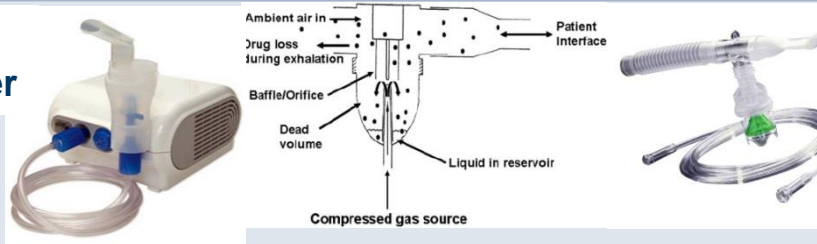
|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| Zentral (Lufttröhre/Hauptbronchien) | 5-10µm   |
| Intermedial (Bronchien)             | 3-5 µm   |
| Peripher (Bronchiolen, Alveolen)    | 0,5-3 µm |





## Verneblertypen: Besonderheiten

### Düsen- Vernebler



komprimierte Luft oder Sauerstoff mit hoher Geschwindigkeit durch ein flüssiges Medikament fließt, um es in ein Aerosol umzuwandeln  
-geringe Kosten, einfach, höhere Dosis  
Umgebungscontamination Expiration, Partikelgröße, lange Dauer, inhomogene Partikelgröße,

### Ultraschall- Vernebler

Vibrationsamplitude, Frequenz



hochfrequente Ultraschallwelle durch elektronischen Oszillator erzeugt, die die mechanische Schwingung eines piezoelektrischen Elements verursacht. Dieses Vibrationselement steht in Kontakt mit einem Flüssigkeitsreservoir und seine hochfrequente Vibration ist ausreichend, um einen Dampfnebel zu erzeugen.

### Vibrations-Netz- Technologie, VMT



Ultraschall-Vibrationstechnologie (VMT) ein Netz / eine Membran mit 1000-7000 lasergebohrten Löchern an der Oberseite des Flüssigkeitsreservoirs und drückt dadurch einen Nebel von sehr feinen Tröpfchen durch die Löcher. **7-10 Minuten**

\* Pari eFlow, <sup>[18]</sup> Respironics i-Neb, <sup>[19]</sup>

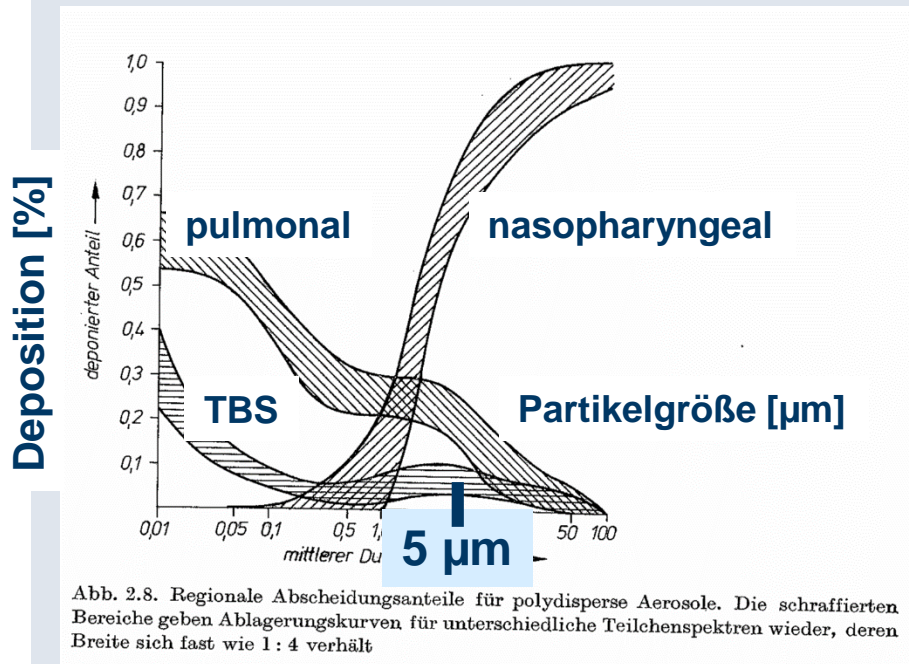
<sup>1</sup> Beurer Vernebler IH50 <sup>[20]</sup>

<sup>1</sup> und Aerogen Aeroneb. <sup>[21]</sup> <sup>[21]</sup>

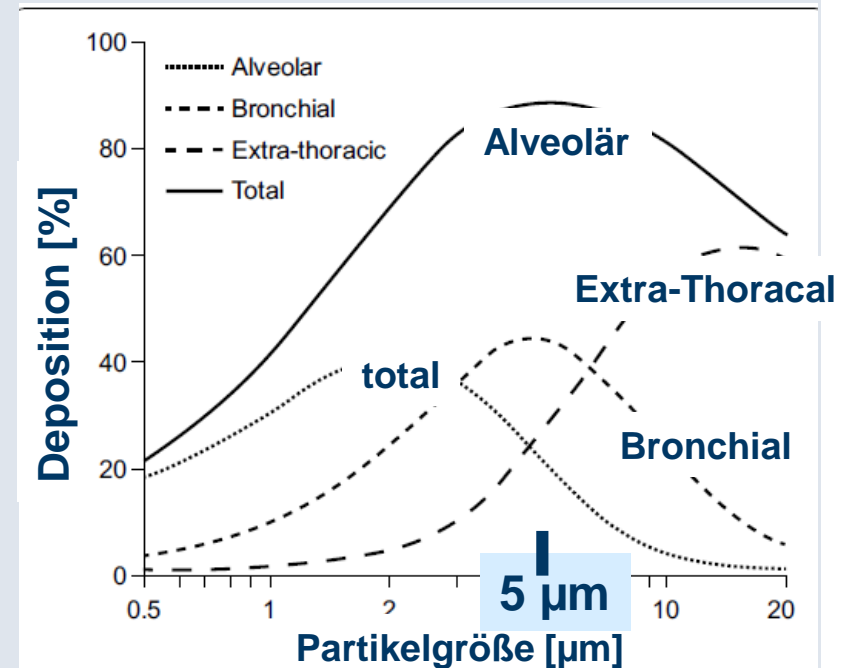
Bayer Amikacin Inhale, kann auch während aktiver Befeuchtung betrieben werden

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Campus Lübeck  
Sektion interdisziplinäre operative Intensivmedizin  
Maria.Deja@uksh.de

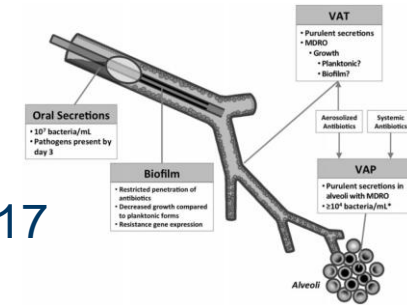
## Technik: Deposition



Dhanani et al. CC 2016



Bassetti et al. *Ann. Intensive Care* (2016)



## Mögliche Vorteile der inhalativen Therapie bei HAP

Hohe lokale Konzentrationen in der Lunge (30- 200-fache höhere Konzentration als im Serum

- bakterielle Eradikation
- bessere klinische Wirksamkeit
- Wirksamkeit am Biofilm (Tubus)
- Wirksamkeit bei hochresistenten Erregern
- Vermeidung von Resistenzentwicklung
- Geringe systemische Toxizität
- Vermeidung systemischer Therapie und
- Vermeidung von Veränderungen der Darmflora

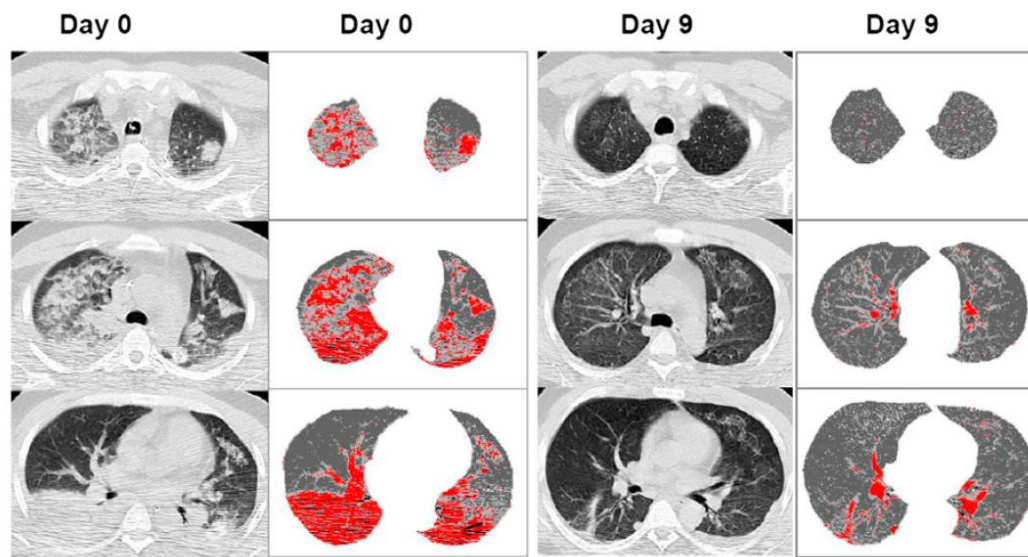
**VAP**  
↕  
**VAT**

- A landmark study demonstrating the decrease in resistance by use of a well-standardized protocol of antibiotic nebulization in patients with VAT

Am J Respir Crit Care Med Vol 184. pp 106–115, 2011

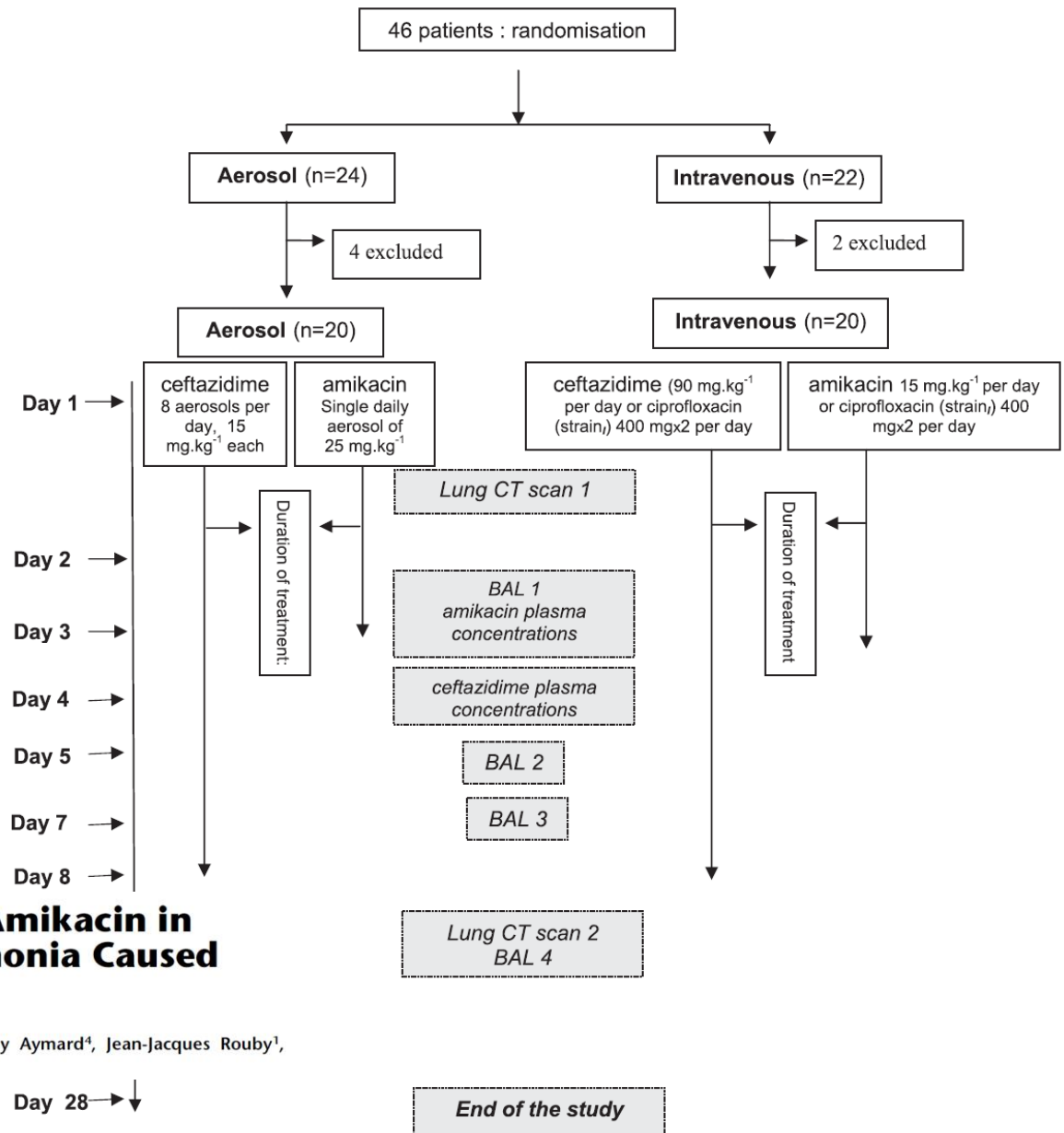
# Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Qin Lu<sup>1</sup>, Jianxin Yang<sup>2</sup>, Zhihai Liu<sup>2</sup>, Claudia Gutierrez<sup>3</sup>, Guy Aymard<sup>4</sup>, Jean-Jacques Rouby<sup>1</sup>, and the Nebulized Antibiotics Study Group\*



Obstruktion/  
Reanimation

- A landmark study demonstrating the use of a well-standardized protocol in patients with VAT



## Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Qin Lu<sup>1</sup>, Jianxin Yang<sup>2</sup>, Zhihai Liu<sup>2</sup>, Claudia Gutierrez<sup>3</sup>, Guy Aymard<sup>4</sup>, Jean-Jacques Rouby<sup>1</sup>, and the Nebulized Antibiotics Study Group\*



- A landmark study demonstrating the decrease in resistance by use of a well-standardized protocol of antibiotic nebulization in patients with VAT

Am J Respir Crit Care Med Vol 184. pp 106–115, 2011

# Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Qin Lu<sup>1</sup>, Jianxin Yang<sup>2</sup>, Zhihai Liu<sup>2</sup>, Claudia Gutierrez<sup>3</sup>, Guy Aymard<sup>4</sup>, Jean-Jacques Rouby<sup>1</sup>, and the Nebulized Antibiotics Study Group\*

TABLE 4. AMIKACIN AND CEFTAZIDIME PLASMA CONCENTRATIONS MEASURED ON DAYS 3 AND 4

|  | Aerosol        | Intravenous   | P Value |
|--|----------------|---------------|---------|
| Ceftazidime                              |                |               |         |
| Daily dose, mg·kg <sup>-1</sup>          | 76*            | 90            |         |
| C <sub>peak</sub> , mg·L <sup>-1</sup>   | 12.1 ± 8.4     |               |         |
| C <sub>trough</sub> , mg·L <sup>-1</sup> | 8.1 (6.0–12.4) | 32.2 ± 9      | <0.001  |
| Amikacin                                 |                |               |         |
| Daily dose, mg·kg <sup>-1</sup>          | 15.7*          | 15.0          |         |
| C <sub>peak</sub> , mg·L <sup>-1</sup>   | 8.9 (5–11)     | 45.1 (33–58)  | <0.001  |
| C <sub>trough</sub> , mg·L <sup>-1</sup> | 2.4 (1.7–5.9)  | 3.3 (1.9–5.8) | 0.742   |



## 40 Patienten, m prospektive Observation, Monotherapie inhalativ versus i.v. Therapie,

### Nebulized Ceftazidime and Amikacin in Ventilator-associated Pneumonia Caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Hinweis: *P. aerg.* – resistente Erreger besser behandelt

TABLE 2. ANTIBIOTIC TREATMENT EFFICIENCY

|   | Aerosol<br>(n = 20) | Intravenous<br>(n = 20) | P Value |
|---|---------------------|-------------------------|---------|
| Cure of <i>P. aeruginosa</i> VAP on Day 9, n (%)  | 14 (70)             | 11 (55)                 | 0.33    |
| Day 9: Positive BAL $\geq 10^4$ cfu·ml <sup>-1</sup> or mini-BAL $\geq 10^3$ cfu·ml <sup>-1</sup> , n | 3                   | 6                       |         |
| Persisting <i>P. aeruginosa</i> VAP on Day 9, n (%)   | 3 (15)              | 6 (30)                  | 0.26    |
| VAP caused by superinfection on Day 9, n (%)  | 3 (15)              | 3 (15)                  | NS      |
| Recurrence of <i>P. aeruginosa</i> VAP, n   | 3                   | 1                       | NS      |
| Recurrence of VAP caused by superinfection, n   | 2                   | 0                       | NS      |
| Duration of MV after inclusion, median (IQR)  | 14 (7–22)           | 8 (6–12)                | 0.18    |
| Length of stay in ICU, median (IQR)   | 38 (29–55)          | 29 (18–44)              | 0.08    |
| Length of stay in ICU after inclusion, median (IQR)   | 24 (18–48)          | 16 (11–23)              | 0.08    |
| Mortality on Day 28, n (%)  | 2 (10)              | 1 (5)                   | 0.55    |

## S3- LL nosokomiale Pneumonie, gültig bis 2021

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

Für die inhalative adjunktive Applikation von Colistin existieren keine randomisierten Studien zur Dosisfindung bei intubierten Patienten mit Pneumonie. Die Vorgehensweise ist der von Patienten mit zystischer Fibrose entlehnt [101]. **Colistin inhalativ** wurden Dosierungen von 3 Mio. IU, aufgeteilt auf drei Gaben, angew **3 x 1 Mio U/Tag** Körpergewicht von weniger als 50 kg und/oder Niereninsuffizienz (Se **3 x 0,5 Mio U/Tag** 1,5 Mill. IU, aufgeteilt auf drei Dosierungen, verwendet. In einer **3x 5 Mio U/Tag** gsstudie wurde eine Dosis von 3 x 5 Mio. IU mehrheitlich in Monotherapie mit gleich gutem Ergebnis bei Infektionen mit und ohne MRE eingesetzt [103].

## **Chancen einer inhalativen Therapie mit ABx**

**Geringere Resistenzentwicklung unter der Behandlung**

**Erfolgreiche Behandlung von Infektionen mit MDR**

**Geringere Selektion von MDR**

## **Inhalative Abx-Therapie: Studienlage unzureichend**

**Hohe Konzentrationen lokal, MIC in ELF erreichbar**

**Studien heterogen:**

- **Vernebler, Indikation, Abx, Dosis,**
- **Additiv oder Monotherapie**
- **Resistenz/Selektion wohl weniger als i.v.**
- **Mögliche unerwünschte Ereignisse ( richtige Anwendung)**

## XIV: Rolle von inhalativer Antibiotikatherapie

### XDR- Gramnegative Erreger bei HAP/VAP

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*).
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*).

## Zusammenfassung III: notwendige- Indikation

**Klare Indikation (off label), Medikation- Auswahl, Abx-Dauer**

- z.B. weaning failure, VAT, Sekretreduktion, HAP-MDR

**Technische Kenntnisse: Nebulizer**

- Vibration-Netz-Technologie (VTM,vibrating- mesh-nebulizer)
- Beatmung kontrollieren, Vt, Synchronisation zum Ventilator, VCV ?
- Filter Expiration (flow-Messung, Obstruktion, Filterwechsel)

**Vorbereitung vor Inhalation.**

- Absaugen vor Inhalation, vermeiden während Inhalation
- Bronchodilatation,
- „frische“ Medikation
- Anfeuchtung unterbrechen (Partikelgröße/extrapulmonale Deposition
- HME –Position überprüfen



## Ceftolozane/Tazobaktam (Zerbaxa®)

- **Cephalosporin + Beta-Laktamase-Inhibitor (2:1 Verhältnis)**
- Spektrum: Anteil an Gram-negativer Bakterien inklusive MDR *Pseudomonas aeruginosa* und ESBL-producing strains
- *In vitro*-Aktivität gegen *Pseudomonas aerug.* mit
  - Chromosaler AmpC
  - Verlust des äußeren Zellwandporins OprD
  - Up-regulation von Effluxpumpen (MexXY, MexAB)

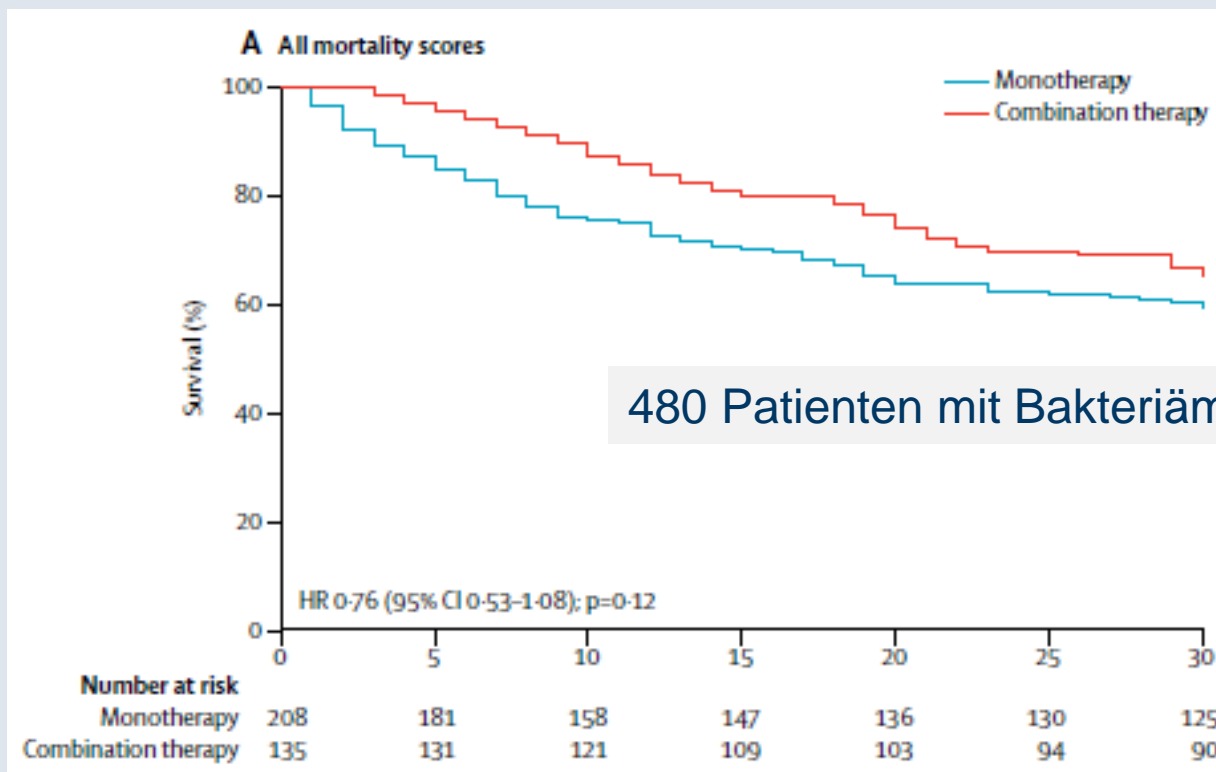
## Ceftolozane/Tazobaktam (Zerbaxa®)

- EU Zulassung 09/2015
  - Komplizierter Harnwegsinfektion, inklusive Pyelonephritis
  - Komplizierte intraabdominelle Infektion (plus Metronidazol)
- Dosierung: 1,5g (1g Ceftolozane plus 0,5g Tazobactam) q8h
- Aktuell Studie zu VAP/HAP abgeschlossen, Zulassung in USA
  - NCT02070757; clinical trials.gov
  - Comperator Meropenem
  - Plasma-epitheliale Penetration ca. 30%
  - Dosierung: 3,0g (2g Ceftolozane plus 1g Tazobactam) q8

## Ceftazidim/Avibactam (Zavicefta®)

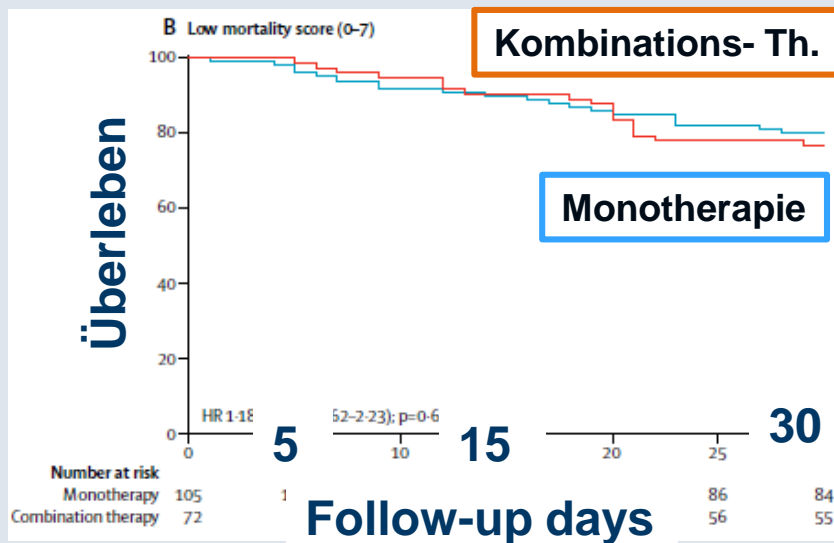
- Ceftazidim ist ein extended-spectrum Cephalosporin mit Aktivität gegen Enterobacteriaceae und Pseudomonas aeruginosa<sup>1</sup>
- Avibactam ist ein non-Beta-Laktam Beta-Laktamase Inhibitor, welche die Aktivität von Ceftazidim gegen Ambler Klasse A, C und einigen Beta-Laktamasen der Klasse D verbessert<sup>2,3</sup>
- In vitro scheint Avibactam die Wirkung von Ceftazidim gegen KPC-produzierenden Pathogenen zu verbessern<sup>4</sup>
- EU-Zulassung 06/2016 für cIAI, cUTI und HAP/VAP
- Dosierung: (2g Ceftazidim plus 0,5g Avibactam) q8h

## Der erste Blick: Kombinationstherapie macht keinen Unterschied

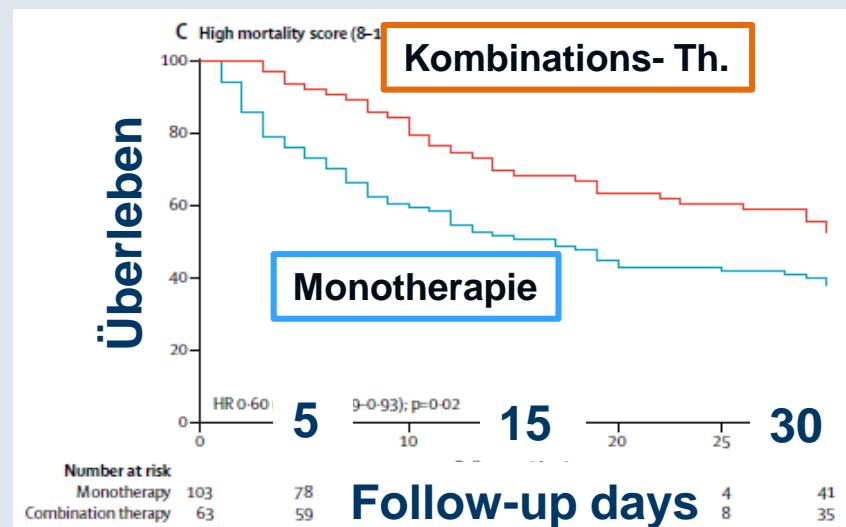


480 Patienten mit Bakteriämie, prospektiv

## Der Schweregrad entscheidet



**Increment-CPE Score 0-7**



**Increment-CPE Score 8-15**

## Increment-CPE-Score:

### Kriterium:

### Punkte:

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Sepsis/Schock         | 5 |
| Charlson >1           | 3 |
| Nicht Harn/Gallenwege | 3 |
| Pitt Score > 5        | 4 |

480 Patienten mit Bakteriämie, prospektiv

$p < 0.0001$ ). Among those receiving appropriate therapy, 135 (39%) received combination therapy and 208 (61%) received monotherapy. Overall mortality was not different between those receiving combination therapy or monotherapy (47 [35%] of 135 vs 85 [41%] of 208; adjusted HR 1.63 [95% CI 0.67–3.91];  $p = 0.28$ ). However, combination therapy was associated with lower mortality than was monotherapy in the high-mortality-score stratum (30 [48%] of 63 vs 64 [62%] of 103; adjusted HR 0.56 [0.34–0.91];  $p = 0.02$ ), but not in the low-mortality-score stratum (17 [24%] of 72 vs 21 [20%] of 105; adjusted odds ratio 1.21 [0.56–2.56];  $p = 0.62$ ).

## Mono-Therapie bei den weniger kranken Patienten

**Interpretation** Appropriate therapy was associated with a protective effect on mortality among patients with BSIs due to CPE. Combination therapy was associated with improved survival only in patients with a high mortality score. Patients with BSIs due to CPE should receive active therapy as soon as they are diagnosed, and monotherapy should be considered for those in the low-mortality-score stratum.



Ryan K. Shields,<sup>a,c</sup> M. Hong Nguyen,<sup>a,c</sup> Liang Chen,<sup>d</sup> Ellen G. Press,<sup>a</sup>  
Brian A. Potoski,<sup>a,c,e</sup> Rachel V. Marini,<sup>c</sup> Yohei Doi,<sup>a,c</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>d</sup>  
Cornelius J. Clancy<sup>a,b,f</sup>

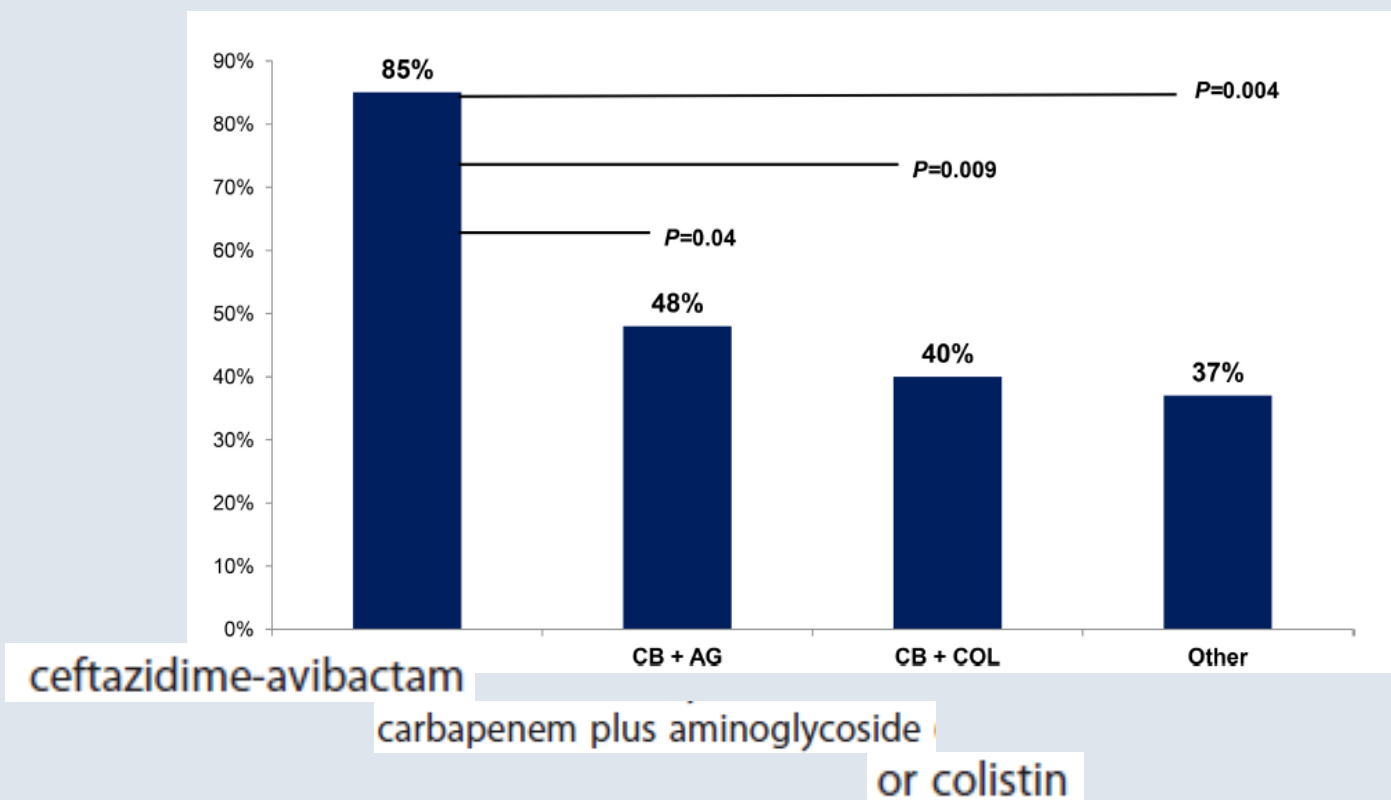
**TABLE 3** Multivariable analysis of factors associated with clinical success at 30 days

| Factor <sup>a</sup>                      | Treatment outcome |                  | P value | Multivariate P value (OR, 95% CI) <sup>a</sup> |
|--|-------------------|------------------|---------|--|
|  | Success (n = 50)  | Failure (n = 59) |         |  |
| Male (n [%])                             | 26 (52)           | 36 (61)          | 0.34    |  |
| Age (median [range])                     | 59 (26–91)        | 61 (25–85)       | 0.49    |  |
| Diabetes (n [%])                         | 13 (26)           | 22 (37)          | 0.21    |  |
| Chronic liver disease (n [%])            | 11 (22)           | 20 (34)          | 0.17    |  |
| Chronic respiratory disease (n [%])      | 14 (28)           | 12 (20)          | 0.35    |  |
| Immunocompromised (n [%])                | 25 (50)           | 29 (49)          | 0.93    |  |
| Any malignancy (n [%])                   | 7 (14)            | 17 (29)          | 0.06    | 0.10   |
| Solid-organ transplant recipient (n [%]) | 18 (36)           | 22 (37)          | 0.89    |  |
| Primary bacteremia (n [%])               | 19 (38)           | 9 (15)           | 0.007   | 0.006 (4.50, 1.53–13.21)                       |
| Renal replacement therapy (n [%])        | 6 (12)            | 18 (31)          | 0.02    | 0.20   |
| Pitt bacteremia score (median [range])   | 3 (0–9)           | 5 (0–9)          | 0.003   | 0.15   |
| APACHE II score (median [range])         | 17 (7–38)         | 21 (4–36)        | 0.02    | Excluded for confounding                       |
| ICU (n [%])                              | 21 (42)           | 35 (59)          | 0.07    | 0.24   |
| Treatment with ≥2 active agents (n [%])  | 21 (42)           | 11 (19)          | 0.008   | Excluded for confounding                       |
| Time to active treatment (median [IQR])  | 55.6 (23.5–74.6)  | 66 (34.3–105)    | 0.08    | 0.28   |
| Treatment with C-A (n [%])               | 11 (22)           | 2 (3)            | 0.003   | 0.01 (8.64, 1.61–46.39)                        |

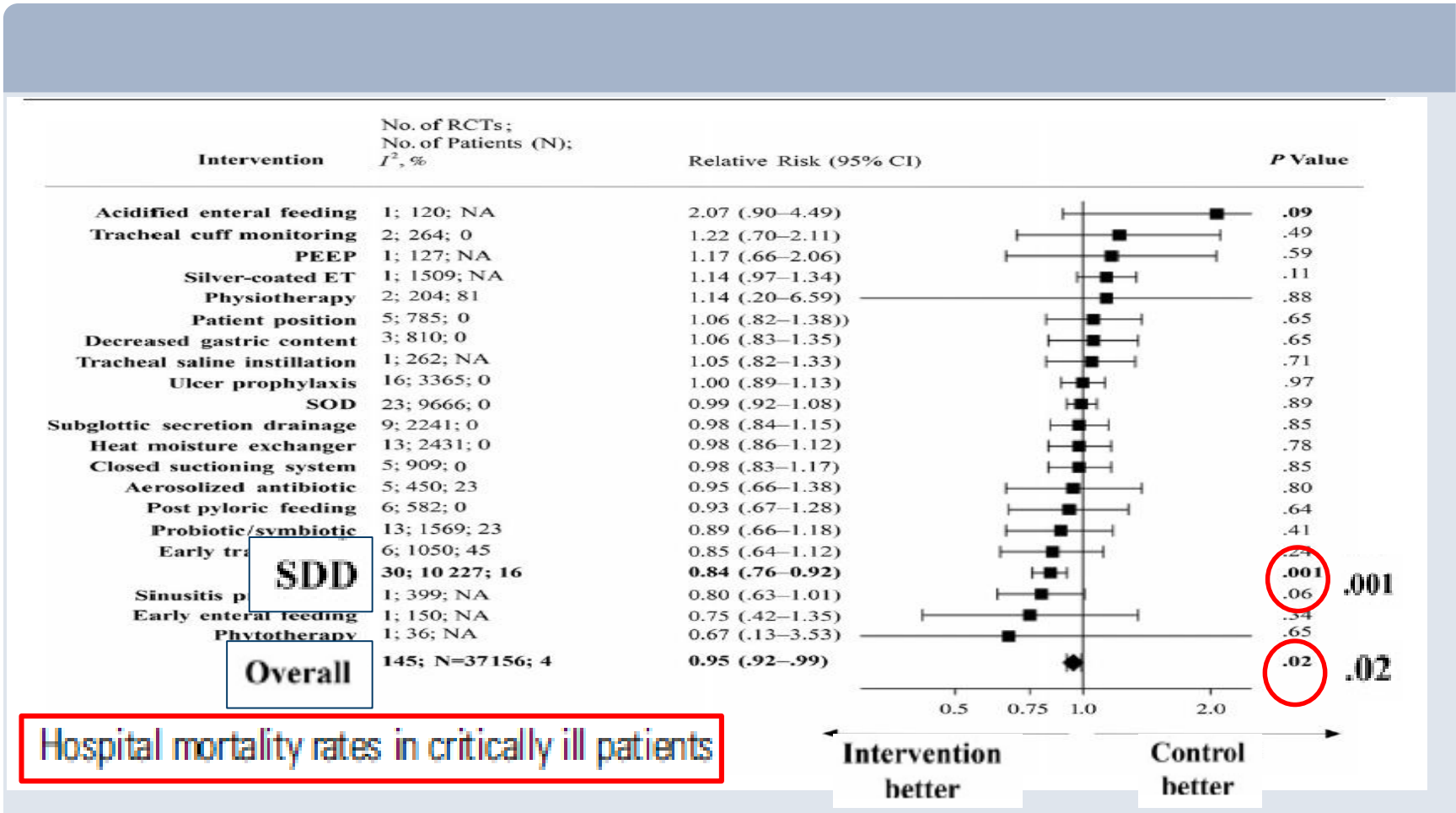
# Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia

August 2017 Volume 61 Issue 8 e00883-17

Ryan K. Shields,<sup>a,c</sup> M. Hong Nguyen,<sup>a,c</sup> Liang Chen,<sup>d</sup> Ellen G. Press,<sup>a</sup>  
Brian A. Potoski,<sup>a,c,e</sup> Rachel V. Marini,<sup>c</sup> Yohei Doi,<sup>a,c</sup> Barry N. Kreiswirth,<sup>d</sup>  
Cornelius J. Clancy<sup>a,b,f</sup>



# „Objective Outcomes“ only RCTs VAP prevention measures III



# Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie

Empfehlung der Kommission für  
Krankenhaushygiene und  
Infektionsprävention (KRINKO)  
beim Robert Koch-Institut

I A: 6x  
IB: 2x  
II: 10x  
III: 6x  
IV 5x



## Die Kommission empfiehlt:

- Der Surveillance beatmungsassoziierter Pneumonien eine hohe Priorität einzuräumen (Kat II).

## Die Kommission stellt fest:

- Die Überlegenheit einer frühzeitigen Tra-

## Die Kommission empfiehlt:

- Verzicht auf routinemäßige mikrobiologische Kulturen des Trachealsekretes ohne Infektions- oder Ausbruchsverdacht (Kat II).

## Ungeklärte Frage:

- Eine Empfehlung zur Probiotika zur Prävention von Infektionen zur Zeit nicht gegeben.

## Die Kommission stellt fest:

- In Bezug auf die VAP ist kein Befuchtersystem (aktiv vs. passiv) überlegen (Kat IA).
- Bei Verwendung eines Filters ist die Auswahl nach klinischen Gesichtspunkten vorzunehmen. Produkte mit längerer Standzeit sollten bevorzugt ausgewählt werden.
- Bei aktiver Befuchung müssen die Wasserteile regelmäßig geleert werden.
- Die Angaben der Hersteller sind zu berücksichtigen (Kat IV).

## Die Kommission empfiehlt:

- Eine regelmäßige

## Die Kommission stellt fest:

- Unter infektionspräventiven Gesichtspunkten konnte kein Unterschied zwischen offenen und geschlossenen Absaugsystemen gezeigt werden (Kat IA).
- Da ein routinemäßiger täglicher Wechsel keinen Einfluss auf die Inzidenz der VAP abhat, empfiehlt es sich, geschlossene Absaugsysteme zu verwenden, die längere Wechselintervalle zulassen, wobei das System mindestens einmal wöchentlich gewechselt werden sollte (Kat IV).

## Die Kommission empfiehlt:

- Zur Blockade der Tubusmanschette den Cuffdruck je nach Beatmungssituation auf Werte zwischen 20 und 30 cm H<sub>2</sub>O einzustellen und überprüfen zu halten (Kat IB).
- Die Verwendung von Endotrachealtuben mit einer Verankerung zur Verhinderung einer Umintubation auf eine Absaugung mit subglottischer Absaugung, mit dem dazugehörigen Risiko durch die Inzidenz von Sekretion durch die Intubation, ist zu berücksichtigen (Kat III).

## Die Kommission empfiehlt:

- Alle neuen Beschäftigten in die vor Ort vereinbarte Strategie der VAP-Prävention in Theorie und Praxis so anzuleiten, dass sie alle Komponenten des Präventionsbündels eigenständig durchführen und aktiv weitervermitteln können (Kat IV).
- Zu gewährleisten, dass, wann immer in diesem Kontext ein neues Medizinprodukt zum Einsatz kommt, alle Mitarbeiter hierüber unterrichtet und im Umgang mit dem neuen Medizinprodukt geschult werden (Kat IV).
- Daten aus der prospektiven Surveillance (Ergebnisqualität) und Beobachtungen der Arbeitsabläufe durch das Hygienefachpersonal (Prozessqualität) zeitnah an das Behandlungsteam zurückzumelden (Kat IV).

## Die Kommission stellt fest:

- Der Schutz vor Minner erforderliche Vorteile in der Beatmung mit „high-volume, low-pressure“ (HVLV) Beatmungsgeräten, ist deren Einfluss auf die Beatmungsassoziierung nicht geklärt (Kat III).

## Ungeklärte Frage:

- Der Nutzen silberbeschichteter Endotrachealtuben ist der

## Die Kommission empfiehlt:

- Den Wechsel von Beatmungsschläuchen häufiger als alle 7 Tage durchzuführen. Häufiger Wechsel wirkt sich nicht auf eine Senkung der Pneumonierate aus (Kat IA).
- Bei Beschädigung oder sichtbarer Verschmutzung einen sofortigen Wechsel der Beatmungsschläuche vorzunehmen (Kat IV).

## Die Kommission empfiehlt:

- Unter engmaschiger Überwachung und Beachtung der Kontraindikationen eine nicht-invasive Maskenbeatmung zur Vermeidung einer endotrachealen Intubation zu erwägen (Kat II).

**Extubation:**  
Weaning-Protokoll  
DAS- Protokoll

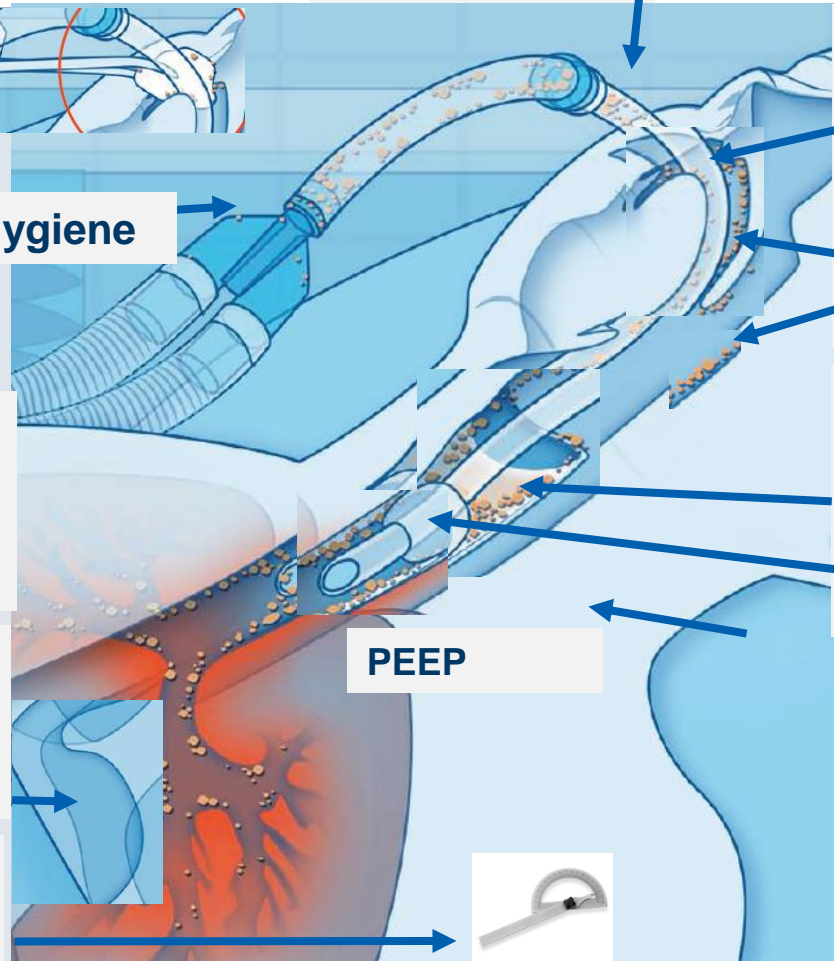


**Handhygiene**

**Selective decolonisation,**  
i.v. Abx (72 Std. Cephalosporine)  
Plus  
- Oral und MS mit ABX während  
invasiver Beatmung (Colistin,  
Aminoglycoside, Amphotericin)

**Kolonisation Magen**  
-Ernährung,  
- intermittierend, kontinuierlich  
-pH  
-Protonenpumpenblocker

**Lagerung**  
- Oberkörperhochlagerung  
(20°, 45°)  
- Bauchlage



**PEEP**

**Oropharyngeal Hygiene**

-Antiseptische Spülung  
CHX (Konzentration), Octinidin,  
Jodid  
-Zähneputzen,  
Cave mucosale Läsionen  
-SOD  
Colistin, Aminoglycosid,  
Amphotericin

**Subglottische Absaugung**  
-manuell/autom. Pumpen

- Zeitintervall,  
- Spritzenvolumen  
- Sogdruck,  
- Sogdauer

**Cuff- Dichtigkeit**

- cuff-Druck  
- low pressure/high volume  
- manuell/automatisch:  
closed loop  
- cuff-Architektur: konisch  
- cuff -Material, Plastizität, Dicke



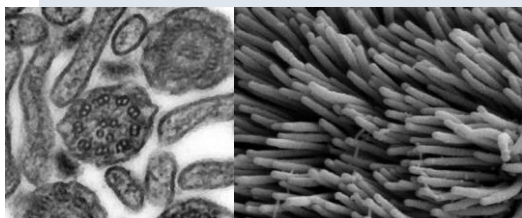
# Vermeidung von maschineller Beatmung

## Einsatz non-invasiver Ventilation

ziel-orientierter Therapie von Schmerz, Angst, Delirium  
Analgo-sedation versus  
an**algetisch** + anti**deliriant** + anxiolytische Behandlung  
(RASS, CAM-ICU, DDS, NRS, VAS)

Tägliches Assessment readiness to extubate (SBT)

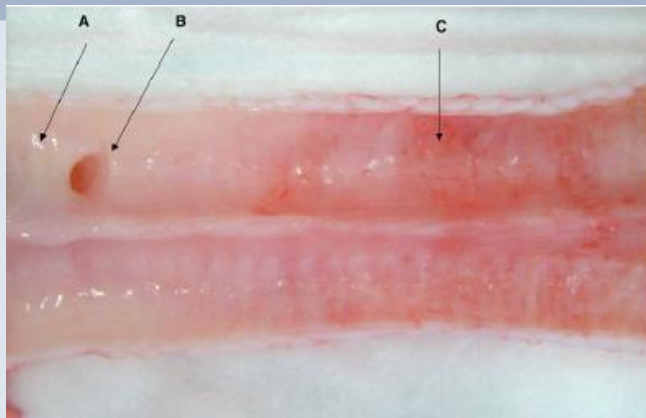
## Frühmobilisation



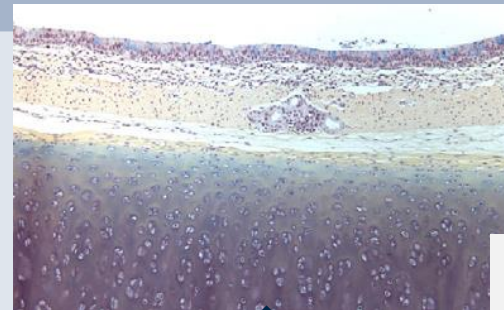
natürliche host defense  
Hustenstoß  
Schluckreflex

Anfeuchtung 44g/l,  
HME versus aktive  
Befeuchtung  
High flow versus low flow

# Schweine- Modell: Läsionen der trachealen Mukosa an der Kontaktstelle

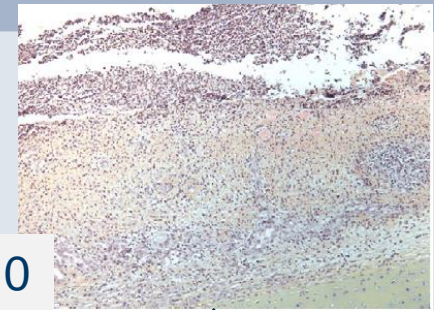


Gross examination of longitudinally opened trachea. A, no lesions on tracheal mucosa distal to the endotracheal tube; B, origin of the tracheal bronchi; C, hyperemia and hemorrhages at the cuff contact area.



1:10

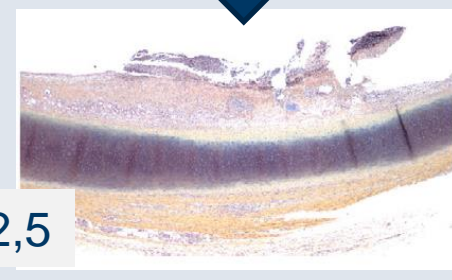
distally cuff area



cuff area



1:2,5



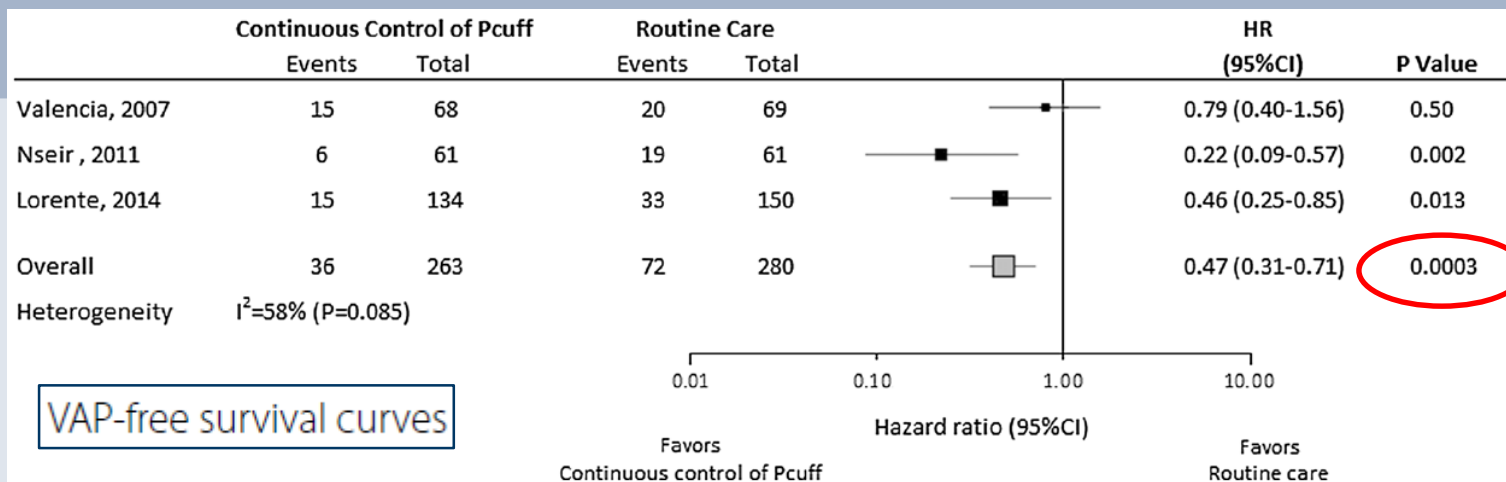
**Ziel-Druck: 25 mmHg**  
**Abdichtung und Perfusionsdruck**

Pathomechanismen: Nekrose, Kolonisation, Aspiration  
Gründe für Cuffdruckkontrolle?

Wissen schafft Gesundheit

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Campus Lübeck,  
Sektion interdisziplinäre operative Intensivmedizin  
maria.deja@uksh.de

## Cuff-Druck Kontrolle reduziert VAP, aber nicht sekundäre outcomes



**Table 5 Impact of continuous control of cuff pressure on secondary outcomes**

|                                  | Continuous control of $P_{cuff}$ |              | p value |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------|---------|
|                                  | Yes (n = 263)                    | No (n = 280) |         |
| MV duration (day)                | 8 (4, 16)                        | 8 (4, 16)    | 0.681   |
| MV free days                     | 3 (0, 6)                         | 2 (0, 5)     | 0.426   |
| ICU length of stay (day)         | 11 (6, 24)                       | 12 (7, 21)   | 0.440   |
| Duration of antibiotic treatment | 9 (6, 15)                        | 10 (6, 15)   | 0.778   |
| ICU mortality                    | 86 (33)                          | 91 (32)      | >0.999  |

2 Studien automatische Kontrolle  
2 Studien + subgl. Absaugung  
3 Studien + CHX Mundspülung

**Ziel-Druck: 25 mmHg**

| Studie               | Design  | Letalität der Fälle | Zusätzliche Letalität   | Bemerkungen  |
|----------------------|---|---------------------|---|--|
| Safdar 2005 [27]     | 6 Studien mit Endpunkt Letalität auf der Intensivstation<br><br>4 Studien mit Endpunkt Letalität im Krankenhaus   | n.a                 | In Intensivstationen:<br>OR= 2,03;<br>CI95 1,16-3,56<br><br>Im Krankenhaus:<br>OR= 1,64;<br>CI95 0,86-3,14  | Zeit bis zur Pneumonie nicht berücksichtigt, signifikante Heterogenität  |
| Melsen 2009 [28]     | 52 Studien, (gematchte Kohortenstudien und andere Beobachtungsstudien) 4882 Fälle, 4 Studien mit ARDS-Patienten, 9 Studien mit Trauma-Patienten                     | 14-70 %             | RR= 1,27;<br>CI95 1,15-1,39<br>Nur ARDS-Patienten: RR=1,09;<br>CI95 0,87-1,37)<br>Nur Trauma-patienten: RR=0,86;<br>CI95 0,72-1,04                | Insgesamt erhebliche Heterogenität der Studien<br><br>bei Konzentration auf ARDS- und Trauma-Patienten geringe Heterogenität und keine signifikant erhöhte Letalität   |
| Muscedere 2010 [20*] | 14 gematchte Studien<br>9 Studien mit Endpunkt Letalität auf der Intensivstation<br>7 Studien mit Endpunkt Letalität im Krankenhaus<br>4 Studien zu Traumapatienten | 22%                 | absolut: 13,5%<br>OR=1,94;<br>CI95 1,24-3,03<br><br>absolut: 1,1%<br>OR=1,03;<br>CI95 0,89-1,21<br><br>absolut: 4%<br>OR= 1,28;<br>CI95 0,7-2,33) | signifikante Heterogenität bei den Studien mit dem Endpunkt Letalität auf der Intensivstation, geringe Heterogenität bei denen mit dem Endpunkt Krankenhausletalität<br><br>Nach dieser Studie ist die Assoziation zwischen VAP und Letalität unklar, zumindest scheint sie nicht zu existieren bezogen auf die Krankenhausletalität |

Tab. 3: Übersicht über Metaanalysen zur zusätzlichen Letalität wegen VAP (beschränkt auf solche mit großem Umfang eingeschlossener Studien, gutem Design und Aktualität).

## **Sterben mit VAP, seltener an VAP!**

**M. Bekaert, J.-F. Timsit, et al.**  
Am J Respir Crit Care Med,  
2011; 184: 1133-1139

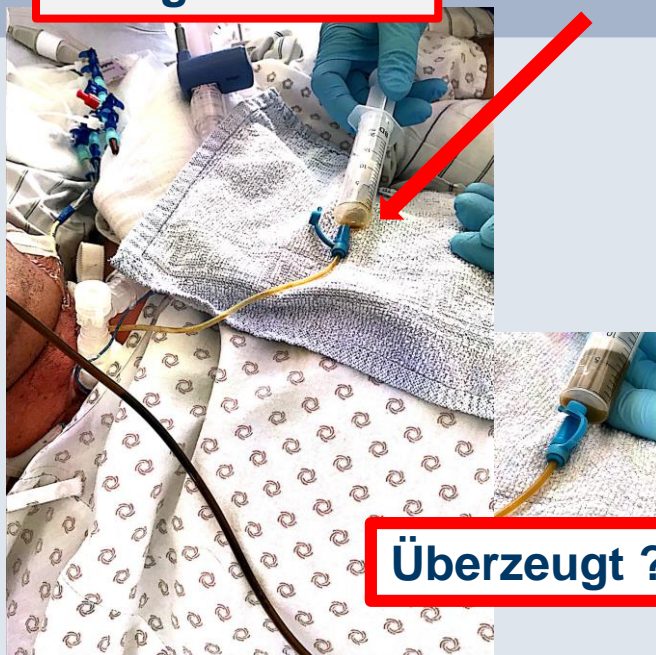
**Zusätzliche  
Sterblichkeit**  
**4,4%, Tag 30 ICU**  
**5,9% Tag 60 ICU**



# Devices- subglottische Absaugung intermittierend, manuell, automatisch

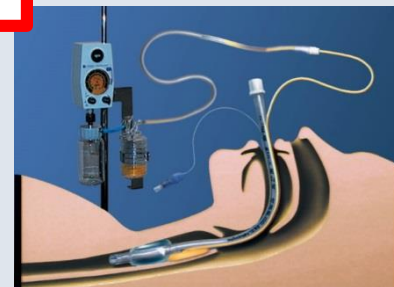


**Galliges Sekret!**



**Überzeugt ?**

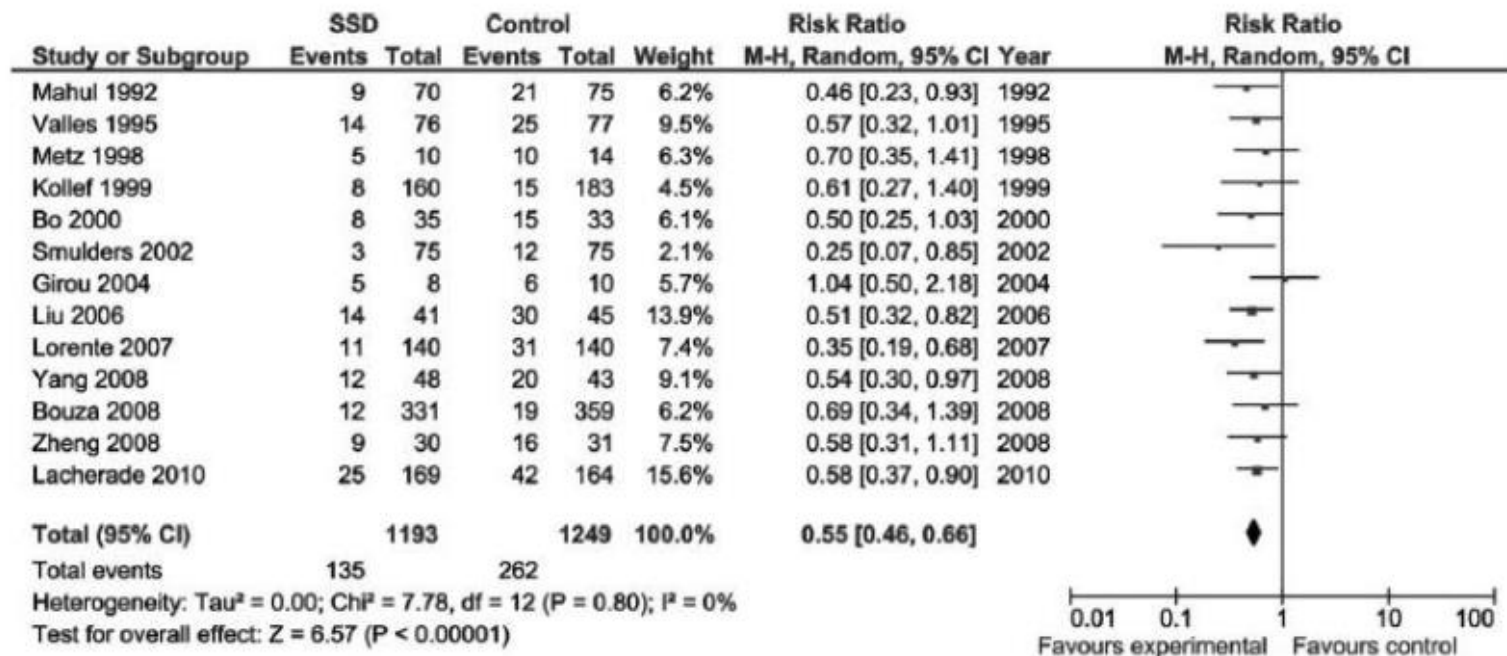
**Questions how to do?  
Continuously or intermittently ?  
automatically or manually**



## VAP-Rate: signifikante Reduktion

VAP-Rate: Risiko-Reduktion 0,55; 95% KI 0,46-0,66;  $p < 0,00001$

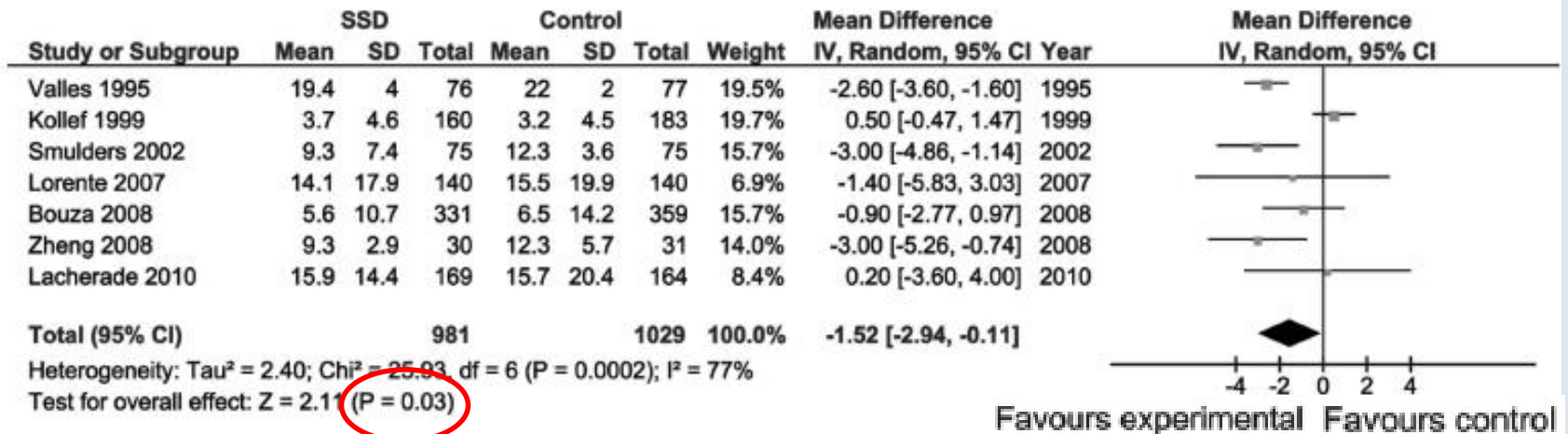
VAP Beginn 2,66 Tage verzögert; 95% KI 1,06-4,26;  $p = 0,001$





# Subglottische Sekretdrainage

## ICU-LOS: signifikante Reduktion

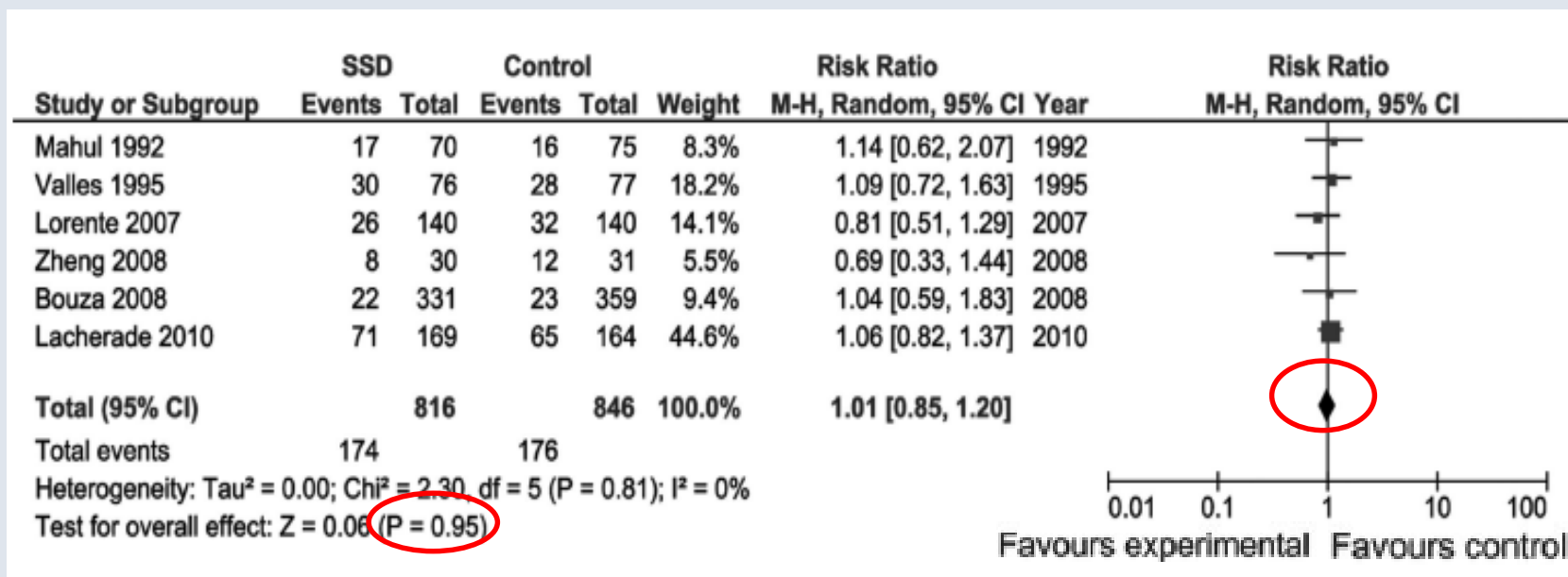


Intensive care unit length of stay

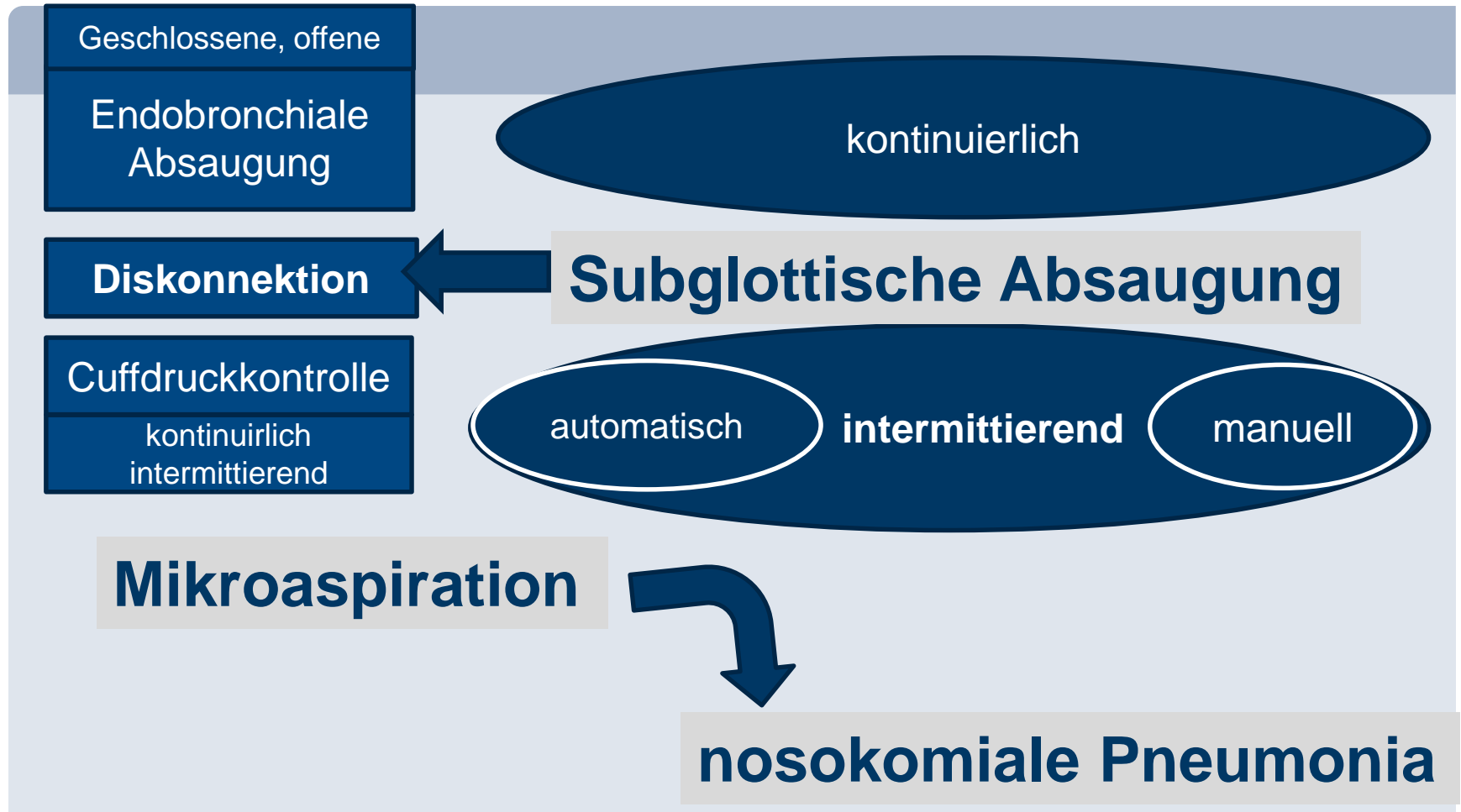
**Empfehlung für subglottische Absaugung  
in LL QoE II, moderat**

## Subglottische Sekret drainage

### ICU- Sterblichkeit in ICU: nicht reduziert

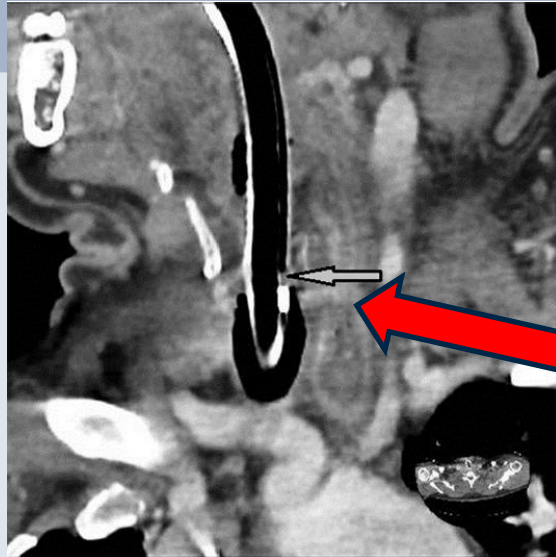


Intensive care unit mortality



Intermittent subglottic secretion drainage may cause tracheal damage in patients with few oropharyngeal secretions

E. Suys<sup>a</sup>, K. Nieboer<sup>b</sup>, W. Stiers<sup>a</sup>, J. De Regt<sup>a</sup>, L. Huyghens<sup>a</sup>, H. Spapen<sup>a,\*</sup>



- 125 mmHg Sog,
- Dauer 15 Sekunden,
- Intervall 25 Sekunden

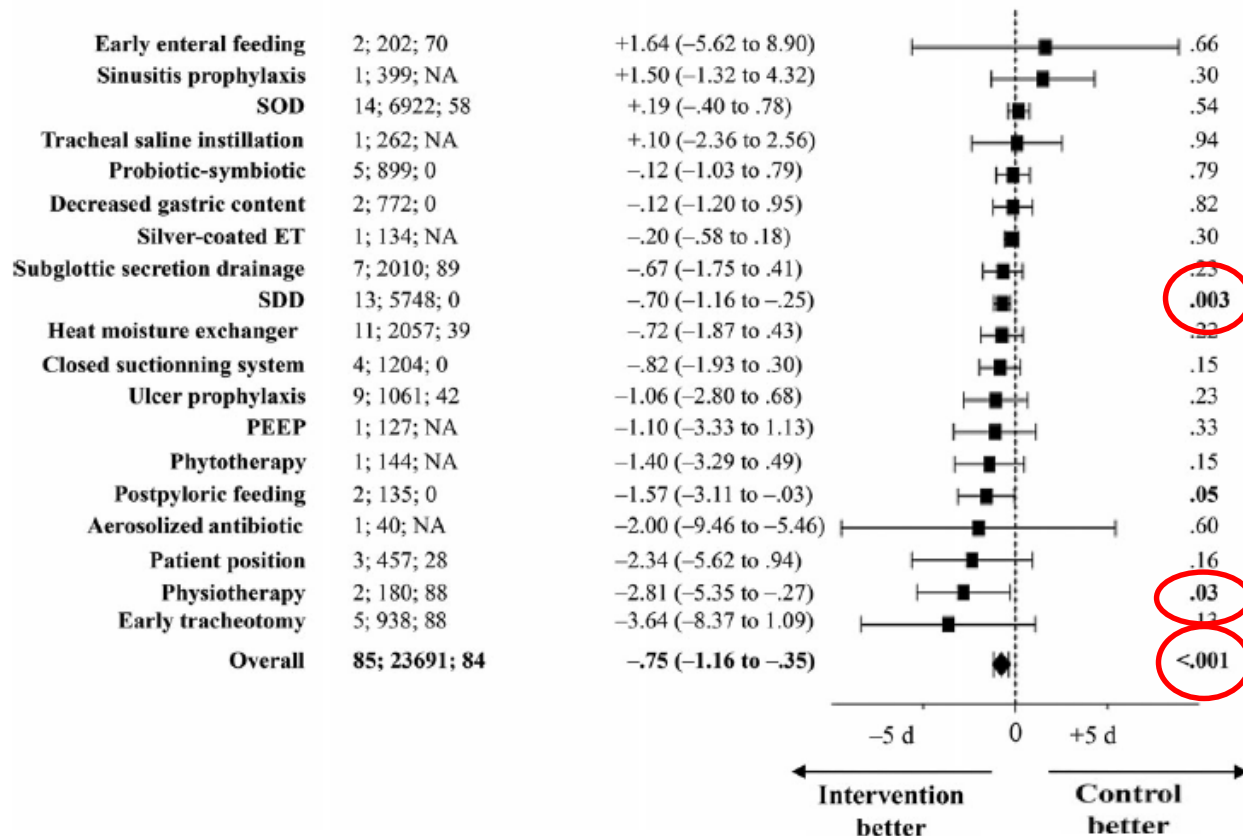
**intermittierend  
oder  
kontinuierlich ?**

Invagination der trachealen Mukosa

a fast drop in aspiration flow to zero, !

**Conclusion:** In patients with few oropharyngeal secretions, automated intermittent subglottic aspiration may result in significant and potential harmful invagination of tracheal mucosa into the suction lumen. A critical amount of fluid must be present in the oropharynx to assure adequate and safe aspiration.

# „Objective Outcomes“ only RCTs Beatmungsdauer



Postpyloric feeding

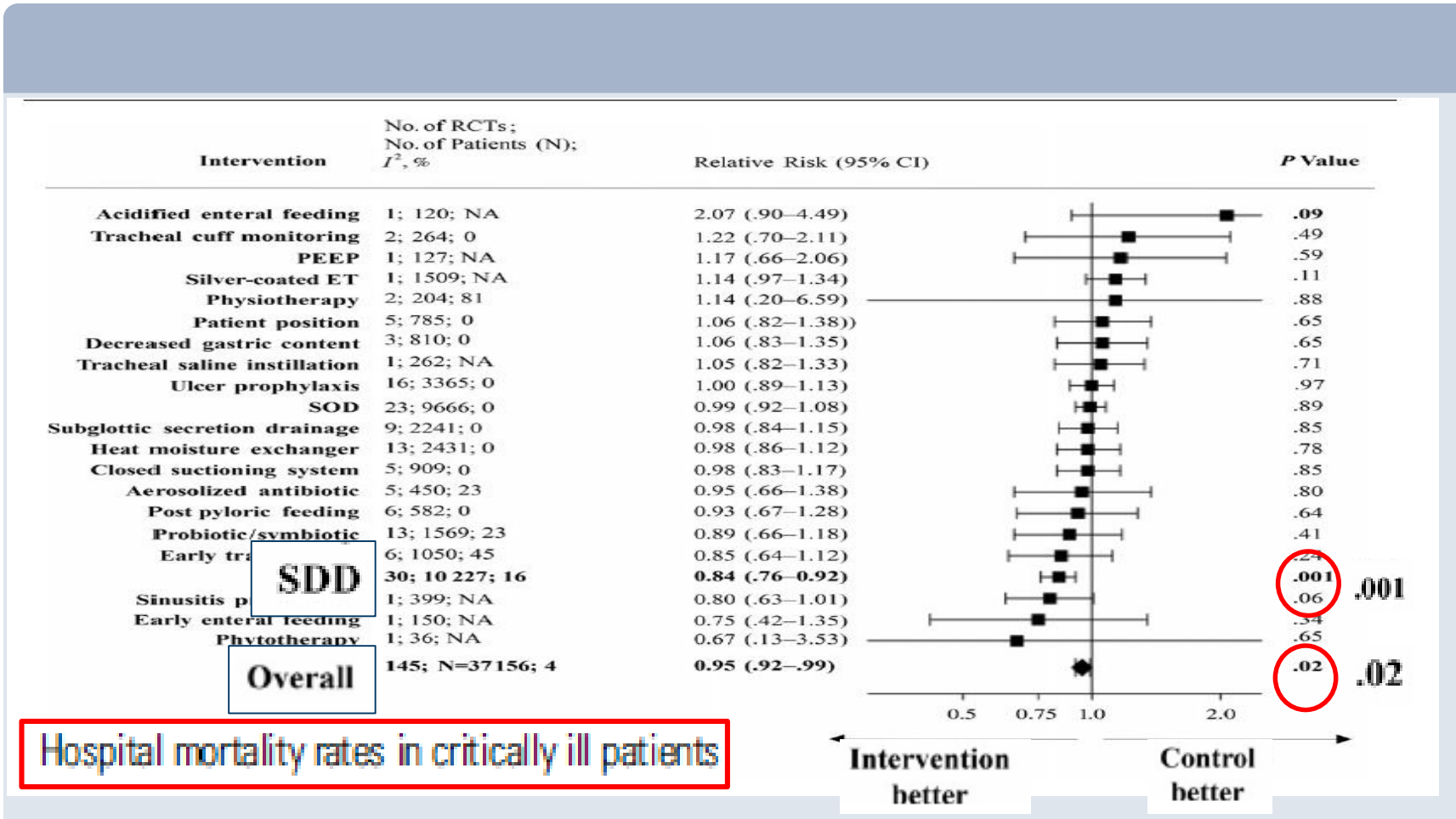
SDD

Overall

Duration of mechanical ventilation in critically ill patients



# „Objective Outcomes“ only RCTs Krankenhaus-Sterblichkeit





## Welche Komponente im VAP- Bündel hilft oder schadet?

Table 2. Performance Rates for Processes of Care as a Percentage of Ventilator-days by Year

| Process of Care                              | Year, No. (%) of Ventilator-days |                      |                      |                    |                    |
|--|----------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|
|  | 2009<br>(n = 7252)               | 2010<br>(n = 11 802) | 2011<br>(n = 10 575) | 2012<br>(n = 9819) | 2013<br>(n = 9417) |
| Head-of-bed elevation                        | 5185 (71.5)                      | 9460 (80.2)          | 8717 (82.4)          | 8322 (84.8)        | 8088 (85.9)        |
| Oral care with chlorhexidine gluconate       | 5620 (77.5)                      | 9825 (83.2)          | 8984 (85.0)          | 8740 (89.0)        | 8508 (90.3)        |
| Sedative infusion interruptions <sup>a</sup> | 5274 (72.7)                      | 9268 (78.5)          | 7710 (72.9)          | 6838 (69.6)        | 7470 (79.3)        |
| Spontaneous breathing trials                 | 1779 (24.5)                      | 3026 (25.6)          | 3031 (28.7)          | 2845 (29.0)        | 3069 (32.6)        |
| Stress ulcer prophylaxis                     | 6323 (87.2)                      | 10 387 (88.0)        | 9490 (89.7)          | 8880 (90.4)        | 8711 (92.5)        |
| Thromboembolism prophylaxis                  | 5894 (81.3)                      | 10 276 (87.1)        | 9377 (88.7)          | 8075 (82.2)        | 7057 (74.9)        |

# Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes

Michael Klompas, MD, MPH; Lingling Li, PhD; Ken Kleinman, ScD;  
Paul M. Szumita, PharmD; Anthony F. Massaro, MD

## VAP prevention: Research is necessary

Outcome, HR (95% CI)

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Standard ventilator bundle components vary in their associations with patient-centered outcomes. Head-of-bed elevation, sedative infusion interruptions, spontaneous breathing trials, and thromboembolism prophylaxis appear beneficial, whereas daily oral care with chlorhexidine and stress ulcer prophylaxis may be harmful in some patients.

|                              |                  |       |                  |      |
|------------------------------|------------------|-------|------------------|------|
| Thromboembolism              | 2.57 (1.80-3.66) | <.001 | 1.39 (0.82-2.37) | .23  |
| Stress ulcer                 | 1.12 (0.95-1.32) | .17   | 0.91 (0.64-1.31) | .62  |
| Oral care with chlorhexidine | 0.92 (0.80-1.04) | .18   | 1.63 (1.15-2.31) | .006 |

## Die Diskussion geht auf höherem Niveau weiter

**JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

### Decontamination Strategies and Bloodstream Infections With Antibiotic-Resistant Microorganisms in Ventilated Patients A Randomized Clinical Trial

*JAMA. 2018;320(20):2087-2098.*

Bastiaan H. Wittekamp, MD, PhD; Nienke L. Plantinga, MD, PhD; Ben S. Cooper, PhD; Joaquin Lopez-Contreras, MD, PhD; Pere Coll, MD, PhD; Jordi Mancebo, MD; Matt P. Wise, MD, PhD; Matt P. G. Morgan, MD, PhD; Pieter Depuydt, MD, PhD; Jerina Boelens, MD, PhD; Thierry Dugernier, MD, PhD; Valérie Verbelen, PhD; Philippe G. Jorens, MD, PhD; Walter Verbrugghe, MD; Surbhi Malhotra-Kumar, PhD; Pierre Damas, MD, PhD; Cécile Meex, PhD; Kris Leleu, MD; Anne-Marie van den Abeele, MD; Ana Filipa Gomes Pimenta de Matos, MSc; Sara Fernández Méndez, MD; Andrea Vergara Gomez, Msc; Viktorija Tomic, MD, PhD; Franc Sifrer, MD; Esther Villarreal Tello, MD; Jesus Ruiz Ramos, PhD; Irene Aragao, MD; Claudia Santos, MD; Roberta H. M. Sperring, Msc; Patrizia Coppadoro, BSc; Giuseppe Nardi, MD; Christian Brun-Buisson, MD, PhD; Marc J. M. Bonten, MD, PhD

## Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !