

Nosokomiale Pneumonie (HAP) und Beatmungspneumonie (VAP)

Autoren:

Dr. med. Klaus-Friedrich Bodmann
Ltd. Arzt Infektiologie
Kliniken Nordoberpfalz AG

Der Autor dieses Vortrages bekam Kongressgebühren und Reisekosten erstattet von den Firmen Astellas, Basilea, Cubist, MSD und Novartis. Er erhielt Vortragshonorare von den Firmen Abbott, Accelerate, Basilea, Bayer, Correvio, InfectoPharm, MSD, Novartis, Pfizer und Thermo-Fisher Scientific.

Bitte beachten Sie, dass im Rahmen dieses wissenschaftlichen Vortrages auch Substanzen oder Indikationen von Substanzen erwähnt werden können, die noch nicht zugelassen sind und sich aktuell noch in der klinischen Entwicklung befinden, oder Daten gezeigt werden können, die noch nicht Eingang in die von der Zulassungsbehörde geprüfte Fachinformation gefunden haben.

Bitte informieren Sie sich deshalb vor der Anwendung von Medikamenten, die in diesem Vortrag erwähnt werden, stets über die jeweilige aktuelle Fachinformation.

Dr. rer. nat. Kora Huber
Mikrobiologin
Consultant Infektiologie, Medizinjournalistin

Berater/Vortragshonorare /Medical Writing:
Correvio, Infectopharm, Pfizer, MSD, Shionogi, Astra Zeneca, Basilea

Hintergrund

Nosokomiale Infektionen sind schwerwiegende Komplikationen, die eine erfolgreiche Klinikbehandlung erschweren. Die nosokomiale Pneumonie (Hospital-acquired pneumonia, HAP) gehört zu den häufigsten Infektionen, die im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts auftreten können. Sie erhöht Morbidität und Letalität, verlängert die Klinikverweildauer, erfordert zusätzliche diagnostische Maßnahmen, mehr Behandlungsaufwand und erhöht somit die Kosten. Multiresistente Erreger stellen ein besonderes Risiko dar und können die Behandlung zusätzlich komplizieren (Geffers und Gastmeier 2011, Vincent et al. 2009). Infektionen mit multiresistenten Bakterien zeigen eine ungünstige Prognose. Eine frühzeitige und effektive Therapie der nosokomialen Pneumonie kann entscheidend zur Senkung der Morbidität und Letalität beitragen (Bodmann et al. 2018, Wilke et al. 2011, Torres et al. 2009). Bassetti et al. untersuchten im Rahmen einer aktuellen systematischen Metaanalyse die Auswirkungen einer adäquaten bzw. inadäquaten antimikrobiellen Initialtherapie auf die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen, insbesondere auch die Auswirkungen einer verzögert beginnenden adäquaten Antibiotikabehandlung. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine inadäquate Therapie mit erhöhter Sterblichkeit, Therapieversagen, längerem Krankenhausaufenthalt und höheren Kosten einhergeht (Bassetti et al. 2020).

Auf Intensivstationen (ITS) sind nosokomiale Pneumonien die häufigsten Infektionen. Dies bestätigt eine internationale Studie zur Prävalenz nosokomialer ITS-Infektionen, in der 64 % aller nosokomialen Infektionen respiratorischen Ursprungs waren. Ein längerer ITS-Aufenthalt erhöht die Infektionsrate, insbesondere auch den Anteil an Infektionen, die durch multiresistente (MDR) gramnegative Erreger verursacht werden (Vincent et al. 2009).

Risikofaktoren, die das Auftreten einer HAP oder VAP begünstigen, konnten identifiziert werden, ebenso liegen umfassende Kenntnisse über deren Entstehung und Pathogenese vor.

Nosokomiale Pneumonie (Hospital-acquired pneumonia; HAP)

Die HAP ist definiert als Pneumonie (siehe Abb. 1), die frühestens 48 Stunden ab Krankenhausaufnahme beginnt. Es wird differenziert zwischen einer frühen, nach 48 Stunden einsetzenden, und einer nach dem 5. Tag auftretenden, späteren HAP. Frühe und späte HAP unterscheiden sich hinsichtlich des Erregerspektrums, und die zeitliche Abgrenzung ist für die Wahl der empirischen Initialtherapie, die zunächst ohne Kenntnis des oder der ursächlichen Erreger erfolgen muss, von entscheidender Bedeutung.

Pneumonien werden nach Ort des Erwerbs und des Immunstatus des Patienten anhand der sogenannten „Pneumonie-Triade“ (s. hierzu Tab. 1) eingeteilt. Es wird differenziert zwischen ambulant erworbenen Pneumonien bei immunkompetenten Patienten, nosokomialen Pneumonien (HAP) bei immunkompetenten Patienten und außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworbenen Pneumonien bei Patienten mit schwerer Immunsuppression (Bodmann PEG 2018/2019). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Patienten, bei denen nach Definition der Pneumonie-Triade eine schwere Immunsuppression vorliegt (Dahlhoff et al. 2018).

Klinische Symptomatik der Pneumonie

Die Pneumonie ist definiert als eine mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms. Klinisch liegt eine Pneumonie vor, wenn neue oder zunehmende Infiltrate im Röntgenthorax nachgewiesen werden und einige der folgenden klinischen Zeichen bestehen:

- Körpertemperatur > 38 °C (oder selten < 36 °C) und/oder
- Leukozytose (> 10/μl) und/oder
- Linksverschiebung (> 5%) und/oder
- produktiver Husten
- purulenter Auswurf
- Dyspnoe, Tachypnoe
- Schüttelfrost
- feinblasige Rasselgeräusche
- atemabhängige Thoraxschmerzen
- neu aufgetretene oder zunehmende Verwirrtheit

Abbildung 1: Klinische Symptomatik der Pneumonie (Bodmann et al. 2018 / 2019).

Tabelle 1: Die Pneumonie-Triade und ihre Kriterien (Dahlhoff et al. 2018).

Pneumonie	Ort des Erwerbs	Immunstatus
ambulant erworbene (community-acquired pneumonia, ambulant erworbene Pneumonie)	außerhalb des Krankenhauses	immunkompetent
nosokomial erworben (hospital-acquired pneumonia, HAP)	im Krankenhaus (> 48 h Krankenhausaufnahme)	immunkompetent
unter Immunsuppression (pneumonia in the immunosuppressed host)	außerhalb des Krankenhauses oder im Krankenhaus erworben	schwere Immunsuppression

Typische Konditionen mit schwerer Immunsuppression

- 1) Neutropenie (< 1000/μl Neutrophile)
- 2) Iatrogen-medikamentöse Immunsuppression (z.B. systemische Steroide)
- 3) Transplantation solider Organe
- 4) Stammzelltransplantation
- 5) HIV-Infektion bzw. AIDS
- 6) Antikörpermangelsyndrome
- 7) Angeborene Immundefekte

Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung sind neben der raschen Einleitung einer adäquaten kalkulierten antibiotischen Initialtherapie adjuvante Maßnahmen, die dazu beitragen können, die Letalität zu senken. Dazu gehören eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr bzw. die Behandlung mit Vasopressoren, insbesondere bei Patienten mit Hypotension und/oder septischem Schock, Maßnahmen zur Fiebersenkung, Sauerstoff-

gabe bei Hypoxie, mechanische Ventilation bei respiratorischem Versagen und die Behandlung einer bronchialen Obstruktion. Die systemische Gabe von Glukokortikoiden kann aktuell nur bei Patienten mit gleichzeitiger bronchialer Obstruktion oder septischem Schock empfohlen werden. Eine Thrombose-Prophylaxe sollte bei allen Patienten erfolgen (Bodmann 2018 / 2019; Dalhoff 2018).

- Bei spontan atmenden oder nichtinvasiv beatmeten Patienten stellt die HAP aufgrund der zunehmenden Morbidität hospitalisierter Patienten und des vermehrten Einsatzes der nichtinvasiven Beatmung (NIV) ein zunehmend wichtiges Problem dar (Dalhoff et al. 2018).
- Auch Pneumonien, die in den ersten 3 Monaten nach Krankenhausentlassung auftreten, werden als nosokomiale Infektionen gewertet, da innerhalb dieser Zeit noch mit einer Kolonisation durch bakterielle Hospitalerreger gerechnet werden muss. Die Grenze von 3 Monaten ist allerdings geschätzt und nicht evidenzbasiert (Dalhoff et al. 2018).

Beatmungspneumonie (Ventilator-associated pneumonia; VAP)

Der überwiegende Teil der wissenschaftlichen Literatur befasst sich mit nosokomialen Pneumonien bei invasiv beatmeten Patienten (Ventilator-associated pneumonia, VAP). Insbesondere unter maschineller Beatmung wird bei kritisch kranken Patienten der Oropharynx innerhalb von 36 Stunden nach Intubation von potentiell pathogenen Bakterien besiedelt, die sich innerhalb von 96 Stunden in der Trachea nachweisen lassen und zum Großteil identisch zu den Pneumonie verursachenden Erregern sind (Zaragoza et al. 2020; Bahrani-Mougeot et al. 2007, Feldman et al. 1999).

Bei der maschinellen Beatmung werden die Bakterien aus dem oberen Respirationstrakt typischerweise entlang des Beatmungstubus am Cuff vorbei aspiriert und können so eine Pneumonie hervorrufen. Die Kolonisation des oropharynge-

alen Raums mit Erregern und der Verlust der Autonomie des Patienten durch Krankheit und notwendige Sedierung sind besondere Risikofaktoren, die das Auftreten einer VAP begünstigen (Deja 2011). Die mukoziliäre Clearance wird durch Intubation um 50 % vermindert (Laudi 2012). Untersuchungen zeigen, dass VAP-Patienten länger beatmet werden und länger auf der Intensivstation verbleiben. Die frühzeitige Verdachtsdiagnose und die Einleitung einer zeitnahen, adäquaten Antibiotikatherapie sind entscheidend für die weitere Prognose und das Überleben der Patienten – trotz geringer Spezifität der Diagnose (Deja et al. 2011, Wilke et al. 2011). Etwa 10 bis 40 % der mehr als 48 Stunden beatmeten Patienten entwickeln eine VAP (Zaragoza et al. 2020).

Gastrointestinaltrakt und Aspiration

Als besonderes Reservoir für Bakterien gilt der Gastrointestinaltrakt, aber auch exogene Quellen oder mangelndes hygienisches Vorgehen können eine Kolonisation des Oropharynx begünstigen (Bonten 2011, Chastre und Fagon 2002).

Grundsätzlich haben kritisch kranke Patienten ein signifikant erhöhtes Aspirationsrisiko. Bei intubierten und maschinell beatmeten Patienten führt eine kontinuierliche Mikroaspiration von subglottischem Sekret zu einem erhöhten Aspirationsvo-

lumen. Als Folge von Vigilanzminderung, Muskelschwäche oder Schluckstörungen kann das Aspirationsrisiko aber auch bei kritisch kranken Patienten ohne endotracheale Intubation oder Tracheotomie erhöht sein. Weiterhin werden die Biofilmbildung an der Tubusinnenseite und die Verschleppung von Tröpfchen dieses Biofilms mit dem inspiratorischen Atemgasfluss in die Lunge als weiterer relevanter Zugangsweg für potenziell pathogene Bakterien in die Lunge angesehen (Laudi 2012).

Epidemiologie /Inzidenz

In den USA und in Europa sind Pneumonien die zweithäufigsten nosokomialen Infektionen. Im Bereich der Intensivmedizin liegen HAP und VAP an erster Stelle (Wilke et al. 2011). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer nosokomialen Pneumonie steigt mit der Liegedauer auf der Intensivstation und während der ersten 7–10 Beatmungstage, danach geht sie wieder zurück (Bodmann et al. 2018/2019, Torres et al. 2009, Ibrahim et al. 2001). Ergebnisse der nationalen Prävalenzstudie 2011 weisen 18,7 % aller nosokomialen Infektionen als Pneumonien aus (Behnke 2013, Anonym Prävalenzstudie 2011). Bei ca. 400.000–600.000 nosokomialen Infektionen pro Jahr in Deutschland ist also insgesamt mit 75.000–112.000 nosokomialen Pneumonien zu rechnen. Die überwiegende Mehrheit der nosokomialen Pneumonien in Deutschland ist nicht beatmungsassoziiert (Dalhoff et al. 2018, Cassini et al. 2016, ECDC 2013, Gastmeier und Geffers 2008).

In Deutschland liegt nach Ergebnissen des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS (ITS-KISS 2011–2015) die Inzidenz der HAP bei invasiv beatmeten Patienten bei 3,65 pro 1000 invasiven Beatmungstagen und bei Patienten mit nichtinvasiver Beatmung bei 1,26 pro 1000 nicht-invasiven Beatmungstagen. Ausgehend von einer An-

zahl von ca. 8,0 Mio. Belegungstagen auf Intensivstationen pro Jahr in Deutschland und einem Anteil von ca. 38,9 % invasiven Beatmungstagen resultieren ca. 3,1 Mio. invasive Beatmungstage. Basierend auf den Device-assoziierten Pneumonieraten ergeben sich ca. 11.300 beatmungsassoziierte Pneumonien (VAP) pro Jahr auf den Intensivstationen in Deutschland (Dalhoff et al. 2018). In einer früheren Untersuchung im Rahmen des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems KISS wurde die Inzidenz der HAP bei invasiv beatmeten Patienten auf deutschen Intensivstationen mit etwa 15.500 Fällen pro Jahr angegeben (Dalhoff und Ewig 2013, Meyer et al. 2009). Eine andere Studie, die in 400 deutschen Intensivstationen durchgeführt wurde, berichtet von einer VAP-Zahl von 5,44/1000 Tagen maschineller Beatmung, im Gegensatz zu 1,58/1000 Tagen nichtinvasiver maschineller Beatmung (NIMV) oder 1,15/1000 HAP-Patienten. Die globale Inzidenz (einschließlich intra- und extra- Intensivstation) von HAP reicht von 5 bis zu mehr als 20 Fällen/1000 Krankenhauseinweisungen und ist aufgrund der Heterogenität der Definitionen und der verwendeten Methodik schwieriger zu bestimmen (Zaragoza et al. 2020).

Letalität / Risikofaktoren

Der Einfluss der HAP/VAP in Bezug auf die Letalitätsrate wurde in vielen Studien untersucht. Die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit VAP schwankt zwischen 24 und 72 %, mit einer höheren Sterblichkeit bei VAP, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht wird (Zaragoza et al. 2020; Micek 2015). Zu berücksichtigen ist, dass auch die Grunderkrankungen zur Letalität beitragen können. Verschiedene Faktoren wurden mit einer schlechteren Prognose einer Pneumonie in Verbindung gebracht, darunter das Vorhandensein von Komorbiditäten, der physische Status des Patienten, die Schwere der Infektion und die Reaktion des Patienten auf die Infektion (Zaragoza et al. 2020; Bassetti et al. 2018; Bassetti et al. 2020). Höheres Alter, das Vorliegen einer malignen hämatologischen Erkrankung oder der klinische Beginn eines septischen Schocks erhöhen das Letalitätsrisiko (Zaragoza et al. 2020; Ceccato et al. 2019). Der durch HAP/VAP allein bedingte Anteil der Letalität wird daher mit dem Begriff „attributable mortality“ bezeichnet. Unterschiedliche Studien liefern unterschiedliche Ergebnisse. Es wurde berechnet, dass in Europa ca. 27.000 Menschen pro Jahr aufgrund einer HAP ver-

sterben. Sofern Inzidenz und Letalität in Europa gleichmäßig verteilt wären, wäre mit ca. 4.300 Todesfällen aufgrund einer HAP in Deutschland pro Jahr zu rechnen (Dahlhoff 2018). Grundsätzlich gelten HAP und VAP als häufigste letale Krankenhausinfektion (Infektliga 2010).

Im Fall einer inadäquaten Antibiotikatherapie besteht für den Patienten ein hohes Risiko, an der Infektion zu versterben. Das gilt besonders beim Vorhandensein von multiresistenten (MDR) bakteriellen Erregern (Zilberberg et al. 2014; Zaragoza et al. 2020). Die Wahl einer geeigneten Antibiotikatherapie ist daher wohl der wichtigste und zudem auch der am ehesten modifizierbare prognostische Faktor bei Patienten mit HAP/VAP.

Die frühzeitige Erkennung von Risikofaktoren (Abb. 2), die eine HAP/VAP begünstigen sowie die effektive Umsetzung geeigneter Maßnahmen zur Prävention im stationären Alltag, sind essenziell für eine Senkung der HAP/VAP-Inzidenz (Deja 2011).

Patientenspezifische Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien

Gefährdet, an einer nosokomialen Pneumonie zu erkranken, sind vor allem Patienten mit folgenden Charakteristika:

- Höheres Lebensalter (> 65 Jahre)
- Vorbehandlung mit Antibiotika
- Immunsuppression
- Koma
- Längere Dauer von Intubation und maschineller Beatmung
- Organversagen und septischer Schock
- Vorerkrankung des Respirationstraktes
- Thorakale oder abdominale operative Eingriffe
- Schweres Trauma
- Nikotinabusus
- Alkoholismus
- Drogenmissbrauch

Abbildung 2: Risikofaktoren, die die Entstehung einer nosokomialen Pneumonie begünstigen (Infektliga 2010).

In einer weiteren Risikostratifizierung werden drei Arten von Risikofaktoren für nosokomiale Pneumonien definiert:

- Patientenbedingte Faktoren sind akute oder chronische schwere Erkrankungen, Koma, Unterernährung, verlängerter Klinikaufenthalt, Hypotonie, metabolische Azidose, Rauchen und Komorbiditäten, insbesondere des zentralen Nervensystems, aber auch chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus, Alkoholismus, chronisches Nierenversagen und Ateminsuffizienz
- Infektionsbedingte und präventionsbedingte Faktoren Zu den Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Infektionsprävention sind vor allem mangelhafte Händehygiene oder die unsachgemäße Pflege von Beatmungsgeräten zu nennen.
- Faktoren bzgl. Anwendungen / Eingriffen Faktoren im Zusammenhang mit Anwendungen und Eingriffen sind die Verabreichung von Beruhigungsmitteln, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva, langwierige chirurgische Eingriffe (insbesondere in Brust- oder Bauchhöhle), eine verlängerte/ unangemessene Antibiotikabehandlung und magensäurehemmende Medikamente (Zaragoza et al. 2020).

Präventionsmaßnahmen

Von besonderer Bedeutung sind kombinierte Präventionsmaßnahmen, die das Auftreten nosokomialer Pneumonien vermindern können. Dies ist auch ein besonderes Anliegen des Antibiotic-Stewardship-Programms. Eine Verbesserung der krankenhaushygienischen Bedingungen steht dabei an erster Stelle (Zaragoza et al. 2020). Darüber hinaus gilt es, den Therapieerfolg bei betroffenen Patienten zu verbessern.

Evidenzbasierte Präventionsmaßnahmen sind in erster Linie Händedesinfektion, orale Mundpflege, subglottische Absaugung, Sedierungsprotokolle sowie fachgerechte Fortbildungen. Der Effekt von Maßnahmen wie selektiver Darmdekontamination, selektiver oraler Dekontamination, Ulkusprophylaxe oder spezieller Ernährungsregime ist bisher nicht mit ausreichender Evidenz belegt (Deja 2011).

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine HAP erfolgt die Diagnose klinisch und durch bildgebende Verfahren (Röntgenthorax). Ergänzend kann eine Thoraxsonographie zur Diagnosesicherung bzw. zur Differenzialdiagnose und zur Erkennung von Komplikationen durchgeführt werden. Goldstandard in der Diagnostik der HAP ist das CT des Thorax. Therapierelevant ist bereits die Verdachtsdiagnose einer HAP. Diese soll gestellt werden bei neuem oder progredientem Infiltrat, in Kombination mit zwei von drei weiteren Kriterien:

- Leukozyten > 10.000 oder < 4.000/ μ l
- Fieber > 38,3 °C
- purulentes Sekret

Differenzialdiagnostisch sind u. a. Atelektasen (Sekretverlegung), Herzinsuffizienz/Überwässerung, Lungenarterienembolien, alveoläre Hämorrhagie, interstitielle Lungenerkrankungen wie eine kryptogen organisierende Pneumonie (COP) und ARDS abzugrenzen (Dalhoff et al. 2018).

Respiratorische Materialien für eine mikrobiologische Diagnostik wie tracheobronchiales Aspirat oder bronchoalveoläre Lavage (BAL) müssen vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie entnommen werden. Nach den Ergebnissen einer randomisierten, kontrollierten Studie ist eine nichtinvasive Diagnostik mittels steril entnommenem tracheobronchialen Aspirat (TBAS) der invasiven, bronchoskopischen Diagnostik mittels bronchoalveolärer Lavage (BAL) gleichwertig (The Canadian Critical Care Trials Group 2006). Die nichtinvasive Materialgewinnung soll mithilfe steriler Katheter und Auffanggefäße erfolgen. Eine Zusammenfassung der diagnostischen Maßnahmen und deren Bewertung zeigt Tabelle 2. Die antibiotische Therapie soll nach Entnahme von adäquatem Untersuchungsmaterial so früh wie möglich erfolgen.

Tabelle 2: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf HAP (Dalhoff und Ewig 2013).

Empfehlungen zur Diagnostik der nosokomialen Pneumonie			
	Empfehlung	Kommentar	GRAD
Biomarker (CRP, PCT)	eingeschränkt	Bei Verdacht auf pneumogene Sepsis PCT indiziert	1B
Blutkultur	ja	Bakteriämie, Aufdeckung extrapulmonaler Foci	1C
Legionellen-Antigen im Urin	eingeschränkt	Bei Hinweisen auf nosokomiale Übertragung	1C
Respiratorische Kultur (TBAS, BAL)	ja	Quantitative Kultur; Abnahme vor kalkulierter antibiotischer Therapie	1B
Pilzdiagnostik	eingeschränkt	Hefepilze: keine gezielte Diagnostik; Aspergillus: bei Risikopatienten*	1B

*Bronchiektasie, Leberzirrhose, rheumatologische Erkrankungen;

CRP = C-reaktives Protein; PCT = Procalcitonin; TBAS = tracheobronchiales Aspirat; BAL = bronchoalveoläre Lavage

Erregerspektrum bei HAP/VAP und multiresistenten Erregern (MRE)

Das Erregerspektrum nosokomialer Pneumonien ist sehr breit und beinhaltet sowohl gramnegative als auch grampositive Bakterien, die das Infektionsgeschehen dominieren. Häufig sind unterschiedliche Bakterien beteiligt und es liegen polymikrobielle bakterielle Infektionen vor. Pilze und Viren (mit Ausnahme nosokomialer Influenza-Infektionen während der Saison) kommen dagegen bei immunkompetenten Patienten nur selten vor und haben eine eher untergeordnete Bedeutung.

Charakteristisch für die nosokomiale Pneumonie (HAP) ist die Verschiebung des Erregerspektrums hin zu aeroben und

fakultativ anaeroben gramnegativen Stäbchenbakterien wie Enterobacterales (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. und *Enterobacter* spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii* und *Stenotrophomonas maltophilia*. Grampositive Erreger der HAP sind in erster Linie *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. Die Wahl der initialen antimikrobiellen Therapie soll kalkuliert anhand des zu erwartenden Erregerspektrums erfolgen. Hierbei ist entscheidend, dass individuelle Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (siehe Abb. 3) sowie die lokale Resistenzlage entsprechend berücksichtigt werden (Bodmann et al. 2018).

Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) bei nosokomialer Pneumonie

- Antimikrobielle Therapie in den letzten 90 Tagen
- Hospitalisierung ≥ 5 Tage (late-onset)
- Kolonisation durch MRGN oder MRSA*
- Vorherige Medizinische Versorgung in Süd- oder Osteuropa, Afrika, Naher Osten, Asien
- Septischer Schock, Sepsis-assoziierte akute Organdysfunktion

Zusätzliche Risikofaktoren für *Pseudomonas aeruginosa*

- Strukturelle Lungenerkrankung (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen)
- Bekannte chronische *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion

MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger

* Die Mehrzahl der Patienten mit einer MRSA-Kolonisation wird keine HAP verursacht durch diese Erreger aufweisen; Deeskalation nach Vorliegen der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik aus respiratorischen Material und/oder Blutkultur

Abbildung 3: Risikofaktoren für HAP/VAP durch MRE (Bodmann et al. 2018).

Die zunehmende Prävalenz multiresistenter Erreger in den vergangenen Jahren hat das Risiko einer inadäquaten initialen Antibiotikatherapie und der damit verbundenen negativen Auswirkungen weiter erhöht. Es ist daher notwendig Patientengruppen unter Berücksichtigung spezieller Risikofaktoren für das Auftreten multiresistenter Erreger zu differenzieren. Neue Antibiotika bieten den Vorteil einer verbesserten *In-vitro*-Aktivität, geringerer Resistenz und guter Wirksamkeit in klinischen Studien. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Diversifizierung der Antibiotikatherapie mit der Möglichkeit Carbapenem-Antibiotika bei nosokomialen Pneumonien einzusparen (Bassetti et al. 2018).

Dies fand Eingang in die Therapieempfehlungen und Leitlinien deutscher und internationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften (Tab. 3; Abb. 4). In Abbildung 4 ist das HAP-Erregerspektrum bei Patienten mit und ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) aufgelistet (Dalhoff 2013).

Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie (hospital-acquired pneumonia, HAP)

Patienten ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE)

- Enterobacteriales
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* spp.
 - *Enterobacter* spp.
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus* (MSSA)
- *Staphylococcus pneumoniae*

Patienten mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) zusätzlich

- *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- ESBL-bildende Enterobacteriales
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

MRSA: Methicillin-resistenter *S. aureus*
 MSSA: Methicillin-sensibler *S. aureus*
 ESBL: Extended-Spectrum-Betalactamases

Abbildung 4: Erregerspektrum der nosokomialen Pneumonie in Abhängigkeit zu patientenspezifischen Risikofaktoren (Dalhoff und Ewig 2013).

Therapieempfehlungen / Guidelines und deren Bedeutung für das klinische Therapieergebnis bei HAP/VAP-Patienten

Deutsche und internationale Fachgesellschaften (z. B. PEG, ATS oder IDSA) unterscheiden bei ihren Empfehlungen zur initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie der HAP bezüglich Patienten mit und ohne Risikofaktoren für MRE. Eine frühzeitige und effektive Antibiotikatherapie kann entscheidend

zur Senkung der Morbidität und Letalität der nosokomialen Pneumonie beitragen und die Verweildauer im Krankenhaus erheblich verkürzen. Damit können auch Einsparungen bei den Gesamtkosten sowie der ITS-Kosten erzielt werden (Bodmann et al. 2018, Wilke et al. 2011).

- Eine retrospektive Untersuchung bei 221 HAP/VAP-Patienten aus 5 Tertiärkliniken hat bestätigt, dass eine frühzeitige adäquate empirische Initialtherapie von entscheidender Bedeutung für das klinische Therapieergebnis ist.
- Insgesamt erhielten 107 Patienten eine adäquate Antibiotikatherapie – basierend auf den Empfehlungen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (PEG) – und 114 Patienten eine inadäquate Antibiotikatherapie. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich der Patientencharakteristika vergleichbar.
- Bei 64 % der Patienten konnte ein klinisches Ansprechen erzielt werden. Eine differenzierte Auswertung zeigte aber eine signifikant höhere klinische Besserung von 82 % (85/104), wenn die Patienten adäquat nach PEG-Empfehlung behandelt worden waren, im Gegensatz zur inadäquaten Behandlung mit nur 47 % klinischem Ansprechen (48/103) ($p < 0,001$).
- Die Überlebensrate lag bei 80 % insgesamt ($n = 221$), bei 86 % in der adäquat behandelten Patientengruppe (92/107) und bei 74 % (84/11) in der inadäquat behandelten Subgruppe ($p = 0,021$).
- Adäquat behandelte Patienten hatten darüber hinaus eine signifikant kürzere Klinikverweildauer (23,9 vs. 28,3 Tage; $p = 0,022$), benötigten signifikant weniger Stunden der maschinellen Beatmung (175 versus 271; $p = 0,001$), verursachten weniger Gesamtkosten (EUR 28.033 versus EUR 36.139; $p = 0,006$) und niedrigere ITS-assoziierte Kosten (EUR 13.308 versus EUR 18.666; $p = 0,003$).
- Die PEG-Empfehlungen waren für die Untersuchung zugrunde gelegt worden, da diese einen im Klinikalltag einfach anzuwendenden „Severity Risk Score“ beinhalten.
- Mit Hilfe dieses „Severity-Risk-Scores“ (siehe Abb. 5a) können drei unterschiedliche Patientengruppen definiert werden, basierend auf dem Risiko für die Beteiligung multiresistenter Erreger (Wilke et al. 2011, Abdel-Fattah 2008; Amaral et al. 2009; Bahrani-Mougeot et al. 2007).
- Inadäquat behandelte Patienten hatten häufig einen höheren „Severity-Risk-Score“, der das Risiko für multiresistente Erreger erhöht (Wilke et al. 2011).
- Gründe für die inadäquate Therapie waren in erster Linie Monotherapie anstatt Kombinationstherapie oder die Wahl inadäquater Beta-Laktame (speziell Cephalosporine) bzw. Beta-Laktam-Beta-Laktamase-Inhibitor Kombinationen (Wilke et al. 2011).

Aktuelle Leitlinien deutscher Fachgesellschaften

Bereits die Verdachtsdiagnose einer HAP bei neuem, persistierendem oder progredientem Infiltrat in Kombination mit zwei von drei weiteren Kriterien (Leukozyten > 10.000 oder $< 4.000/\mu\text{l}$, Fieber $> 38,3^\circ\text{C}$, purulentes Sekret) ist therapierelevant.

Aktuelle deutsche Leitlinien zur kalkulierten Initialtherapie der nosokomialen Pneumonie sind die 2017 aktualisierte S3-Leitlinie „Nosokomiale Pneumonie“ sowie die 2Sk-Leitlinie der PEG, Update 2018. Die Wahl der initialen antimikrobiellen HAP/VAP-Therapie muss kalkuliert anhand des zu erwartenden Erregerspektrums erfolgen (siehe Abb. 5). Zu berücksichtigen sind hier individuelle Risikofaktoren für multiresistente Erreger (MRE) (siehe Abb. 3) und die lokale Resistenzlage.

Nach S3-Leitlinie berücksichtigen die empfohlenen Therapieschemata die Erkrankungsschwere (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung) und das MRE-Risiko (Dalhoff et al. 2018).

- Für Patienten ohne MRE-Risiko wird unabhängig von der Erkrankungsschwere eine Monotherapie empfohlen. Das Erregerspektrum dieser Patientengruppe entspricht weitestgehend der endogenen Flora der oberen Luftwege, die der Patient aus seinem Lebensumfeld mitgebracht hat (siehe Abb. 4). Multiresistente Bakterien spielen eine untergeordnete Rolle, solange keine entsprechenden Risikofaktoren (siehe Abb. 3) vorhanden sind. Die Initialtherapie sollte immer parenteral erfolgen. Nach klinischer Besserung kann auf eine orale Therapie umgestellt werden, sofern die Adhärenz gewährleistet ist.

- Patienten mit MRE-Risiko ohne Sepsis-assoziierte Organdysfunktion und ohne invasive Beatmung sollen eine initiale Monotherapie mit einem *Pseudomonas*-wirksamen Beta-Laktam-Antibiotikum erhalten. In dieser Patientengruppe muss neben den bisher genannten häufigen Erregern auch mit ESBL-bildenden Enterobacterales sowie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* und Anaerobiern gerechnet werden. Zur Behandlung sollten daher Antibiotika eingesetzt werden, die diese Erreger in ihrem Spektrum einschließen (siehe Abb. 4 und Tab. 2).
- Eine kalkulierte Kombinationstherapie wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen durch MRE und Sepsis-assoziiierter Organdysfunktion bzw. invasiver Beatmung empfohlen (Dalhoff et al. 2018).

Tabelle 2: Kalkulierte parenterale HAP-Initialtherapie (Dalhoff et al. 2018).

Empfehlungen für die kalkulierte parenterale Initialtherapie bei nosokomialer Pneumonie	
ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger	mit Risikofaktoren für multiresistente Erreger
Substanz-Dosierung pro Tag	Substanz-Dosierung pro Tag
<u>Aminopenicillin/BLI*</u> Ampicillin/Sulbactam 3–4 x 3 g Amoxicillin/Clavulansäure 3 x 2,2 g oder <u>Cephalosporin Gruppe 3a</u> Ceftriaxon 1 x 2 g Cefotaxim 3 x 2 g oder <u>Fluorchinolon</u> Moxifloxacin 1 x 400 mg Levofloxacin 2 x 500 mg	<u>Pseudomonas-wirksames Beta-Laktam</u> Piperacillin/Tazobactam 3–4 x 4,5 g oder Cefepim 3 x 2 g Ceftazidim** 3 x 2 g oder Imipenem/Cilastatin 3–4 x 1 g Meropenem 3 x 1–2 g ±*** <u>Fluorchinolon</u> Ciprofloxacin 3 x 400 mg Levofloxacin 2 x 500 mg oder <u>Aminoglykosid</u> 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) <u>bei MRSA-Verdacht:</u> plus Glykopeptid oder Oxazolidinon Vancomycin 2 x 15 mg/kg (Talspiegel: 15–20 µg/ml) Linezolid 2 x 600 mg ** Nur in Kombination mit einer gegen grampositive Erreger wirksamen Substanz *** Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Infektion (Sepsis-assoziierte Organdysfunktion oder invasive Beatmung)
* BLI = Beta-Laktamase-Inhibitor	

Die **S2k-Leitlinie der PEG** verwendet den bereits im Jahr 2003 in den PEG-Empfehlungen vorgestellten, im klinischen Alltag einfach anzuwendenden Severity Risk Score zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Infektion mit multiresistenten Erregern (Abb. 5a u. b). Hier werden die gleichen Risikofaktoren verwendet wie in der S3-Leitlinie, aber die Risikofaktoren werden nach einem Punkteschema gewichtet, so dass

drei Therapieschemata definiert werden können. Die Anwendung dieses Scores hat aufgrund ihrer Praktikabilität große Vorteile gegenüber der S3-Leitlinie, um je nach Risikosituation die richtige initiale intravenöse Antibiotikatherapie (Mono- oder Kombinationstherapie) mit den am besten geeigneten Antibiotika auszuwählen (Wilke et al. 2011).

a Kalkulierte Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (Punkte-Score-System)

Risikofaktoren	Punkte
Alter > 65 Jahre	1
Strukturelle Lungenerkrankung	2
Antiinfektive Vorbehandlung	2
Late Onset (Erkrankung ab 5. Tag Krankenhausaufenthalt)	3
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nichtinvasiv)	3
Extrapulmonales Organversagen (Schock, Disseminierte intravasale Gerinnung DIC, Akutes Nierenversagen ANV, Akutes Leberversagen ALV)	4

b Kalkulierte Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren

I (bis 2 Punkte)	II (3 bis 5 Punkte)	III (6 Punkte und mehr)
Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g Coamoxiclav 3 x 2,2 g Cefuroxim 3 x 1,5 g Cefotaxim 3 x 2 g Ceftriaxon 1 x 2 g Levofloxacin 2 x 0,5 g Moxifloxacin 1 x 0,4 g Ertapenem 1 x 1 g	Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g Cefepim 3 x 2 g Imipenem 3 x 1 g Meropenem 3 x 1 g	Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g Ceftazidim 3 x 2 g Cefepim 3 x 2 g Imipenem 3 x 1 g Meropenem 3 x 1 g jeweils + Ciprofloxacin oder 3 x 0,4 g + Levofloxacin oder 2 x 0,5 g + Fosfomycin oder 3 x 5-8 g + Aminoglykosid*

Abbildung 5a und b: Punktebewertung von Risikofaktoren bei HAP-Patienten und Empfehlungen zur kalkulierten Initialtherapie (Bodmann et al. 2018).

Entscheidend für den Therapieerfolg ist der rasche Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie in ausreichend hoher Dosierung. Die Behandlungsdauer sollte 7 bis 10 Tage nicht überschreiten. Bakteriämisch verlaufende *Staphylococcus-aureus*-Pneumonien sollten in der Regel länger, mindestens 14 Tage, behandelt werden (Bodmann et al. 2018).

Bei Verdacht auf MRSA-Pneumonie: Für das Oxazolidinon Linezolid und das Glykopeptid Vancomycin liegen die meisten kontrollierten klinischen Daten zur Behandlung der

MRSA-Pneumonie vor. Der entscheidende Nachteil von Vancomycin ist die schlechte Penetration in die Lunge (nur 11 % des Plasmaspiegels). Linezolid konnte klinisch bessere Heilungsraten erzielen (Wunderink et al. 2012). Weitere MRSA-wirksame Substanzen sind Teicoplanin, Tedizolid, Cef-tarolin und Ceftobiprol sowie als Kombinationspartner Fos-fomycin und Rifampicin.

Deeskalation

Eine Deeskalation soll 48–72 Stunden nach Therapiebeginn anhand der Ergebnisse der Reevaluation erfolgen (Bodmann et al., 2018, Dalhoff et al. 2018).

- Eine initiale Kombinationstherapie sollte nach 2 bis 3 Therapietagen überprüft werden.

Anpassung der Initialtherapie – Gezielte HAP-/VAP-Therapie bei Nachweis bestimmter Erreger: MRE mit Schwerpunkt MRGN

Mehrere Faktoren werden mit Infektionen durch multiresistente Erreger (MRE) in Verbindung gebracht; hierzu gehören ein längerer Krankenhausaufenthalt, das Vorhandensein invasiver Geräte, maschinelle Beatmung, die Kolonisation mit resistenten Erregern und der Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika. Eine erfolgreiche Behandlung dieser Infektionen erfordert den unverzüglichen Einsatz einer angemessenen antimikrobiellen Therapie, die Umsetzung von Protokollen zum Einsatz antimikrobieller Substanzen und eine gezielte aktive mikrobiologische Überwachung. Zur Behandlung schwerer Infektionen, die durch resistente Bakterien verursacht werden, werden Kombinationstherapien und Substanzen mit neuartiger Molekülstruktur eingesetzt (Bassetti et al. 2018). Multi-resistente (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*, Extended-Spectrum Beta-Laktamase-produzierende Enterobacterales (ESBL-E), Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA),

- Bei Nachweis eines empfindlichen Erregers oder bei klinischer Stabilisierung kann auf eine Monotherapie, idealerweise mit dem in der Initialbehandlung enthaltenen Beta-Laktam umgestellt werden.
- Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde.

Acinetobacter baumannii und Carbapenemase-produzierende Enterobacterales (CPE) sind die häufigsten MDR Erreger einer HAP oder VAP. Die Kenntnis der lokalen Epidemiologie ist von großer Bedeutung, da es erhebliche Unterschiede in der lokalen Prävalenz der einzelnen MRE gibt (Zaragoza et al. 2020; Bassetti et al. 2018). Bei Nachweis eines bestimmten Erregers, insbesondere eines multiresistenten Erregers, sollte im Verlauf die kalkulierte Initialtherapie angepasst werden, entsprechend der mikrobiologischen Testung zur Empfindlichkeit bzw. Resistenz. Multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) haben in den letzten Jahren an Inzidenz und Bedeutung erheblich zugenommen und stellen eine der größten Herausforderungen bei der HAP-/VAP-Therapie dar. Dies gilt sowohl weltweit als auch für Deutschland (CDC 2018; Maechler et al. 2017).

Anteil der multiresistenten Erreger (MRE) auf Intensivstationen

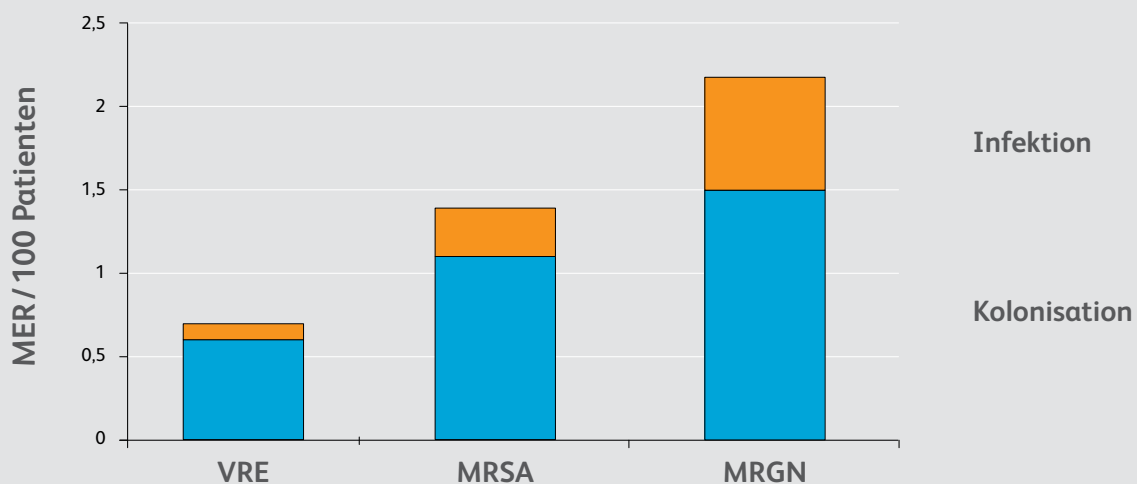


Abbildung 6: Prävalenz multiresistenter Erreger auf deutschen Intensivstationen KISS (Maechler et al. 2017).

VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken; MRSA: Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*; MRGN: Multiresistente gramnegative Erreger.

Die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie über 6 Monate an 6 deutschen Universitätskliniken zeigen die höchste Langzeit-Letalitätsrate (30 Tage) bei Patienten mit Infektionen durch Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE)

(Abb. 7). Die Autoren folgern, dass eine rechtzeitige adäquate Antibiotikatherapie essentiell ist für das Überleben der Patienten (Goepel et al. ECCMID 2020, A7068).

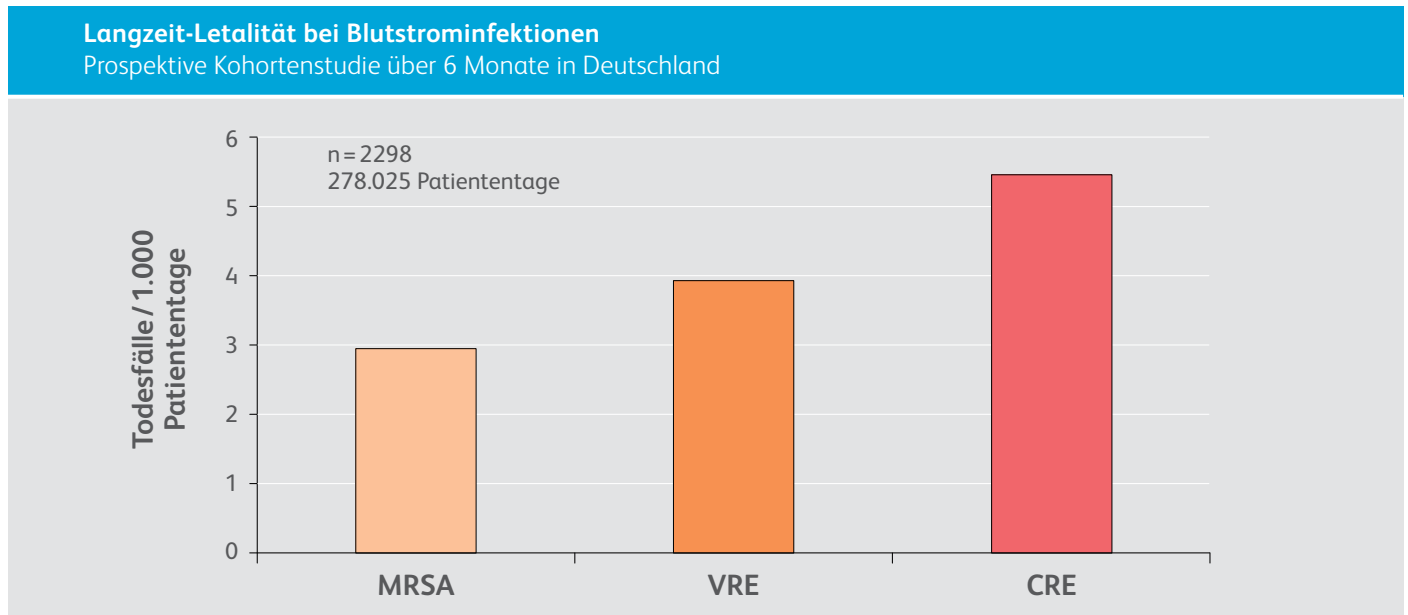


Abbildung 7: Langzeit-Letalität bei Patienten mit Blutstrominfektionen (BSI) (n=2289). Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie über 6 Monate an 6 deutschen Universitätskliniken. MRSA: Methicillin-resistente Staphylococcus aureus; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken; CRE: Carbapenem-resistente Enterobacterales

Falcone et al. zeigten im Rahmen einer italienischen Beobachtungsstudie bei 102 Intensivpatienten, dass die Zeit bis zur adäquaten Antibiotikatherapie ein unabhängiger Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit Infektionen durch Carba-

penem-resistente MRGN darstellt. In Abb. 8 wird die 30-Tage-Letalität nach verschiedenen Zeitspannen zwischen Blutkulturentnahme bis zur angemessenen Antibiotikatherapie dargestellt (Falcone et al. 2020).

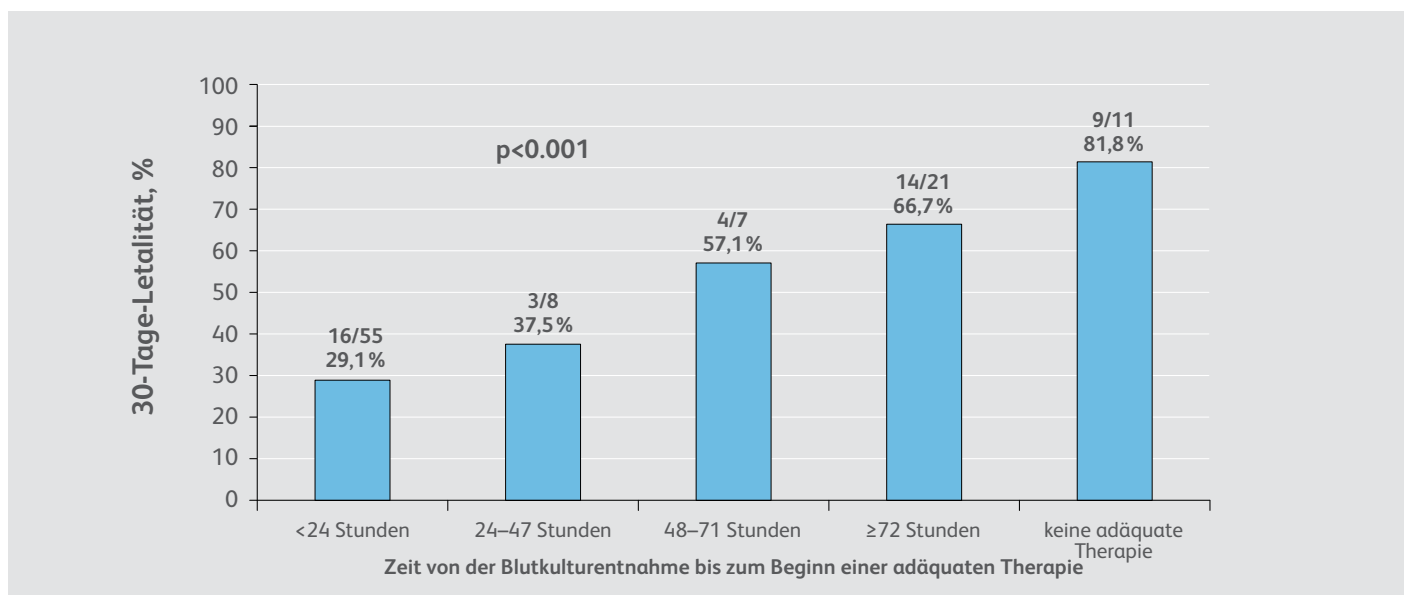


Abbildung 8: 30-Tage-Letalität in Abhängigkeit zur Zeitspanne zwischen Blutkulturentnahme und Beginn der adäquaten Antibiotikatherapie (Falcone et al. 2020).

Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden mit einer adäquaten Antibiotikatherapie behandelt wurden, hatten eine niedrigere 30-Tage-Sterblichkeitsrate (29,1% gegenüber 63,8%, $p < 0,001$). Patienten mit vorbestehender rektaler Kolonisation mit Carbapenemase-bildenden MRGN (CP-MRGN) erhielten eine adäquate Antibiotikabehandlung signifikant früher (5h versus 23,5 h, $p=0,004$) (Falcone et al. 2020).

Eine adäquate Antibiotikatherapie bei MRGN-Infektionen, im Besonderen CP-MRGN-Infektionen, sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme von Blutkulturen beginnen (Falcone et al. 2020). Höhere Überlebensraten konnten bei Patienten mit MRGN-Infektionen ($n=102$) bei kürzerer Zeitspanne zwischen Blutkultur und adäquater Antibiotikagabe erzielt werden (Falcone 2020).

Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA):

Nach Auswertungen der Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Studie (KISS) bei „Multidrug-Resistant Organisms“ [MDRO] liegt der Anteil nosokomialer Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN) in Deutschland mittlerweile dreifach höher als der Anteil nosokomialer MRSA-Infektionen. Antibiotic-Stewardship- und gezielte krankenhaushygienische Maßnahmen haben dazu beigetragen, dass der MRSA-Anteil auf Intensivstationen weltweit und auch in Deutschland rückläufig ist. Nichtsdestoweniger bleiben MRSA bedeutenden grampositive MDR-Erreger bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (HAP), einschließlich Beatmungspneumonien (VAP) (Maechler et al. 2017; Bodmann et al. PEG 2018/2019).

Multiresistente / Carbapenem-resistenter *Pseudomonas aeruginosa* (CR-MRGN)

Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* werden von der WHO, als Erreger mit der Priorität „kritisch“ bewertet. Bei HAP und VAP gehört *Pseudomonas aeruginosa* zu den häufigsten Erregern, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie COPD oder bei später auftretenden Infektionen ab Tag 5. Bei Patienten der Intensivstation ist die *P. aeruginosa*-Häufigkeit größer als auf der Normalstation. Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass die Mortalität bei VAP-Patienten mit Infektionen durch *P. aeruginosa* höher ist als bei anderen Erregern. Dies kann zum einen durch die Schwere der Infektion bedingt sein, zum anderen durch Multiresistenz der infektiöser verursachenden Pseudomonaden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem höheren Anteil ungeeigneter empirischer Antibiotikabehandlungen einhergeht und folglich mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ist (Zaragoza et al. 2020). Einen Beleg dafür bildet die

Bei gezielter Therapie ist oft eine Monotherapie möglich. Charakteristika der definierten MRE / MRGN und geeignete, empfohlenen Therapieoptionen werden im Folgenden beschrieben.

Geeignete Antibiotika bei vermuteten oder nachgewiesenen MRSA-Infektionen sind Linezolid, Vancomycin, Teicoplanin und Ceftobiprol. Bei schwerer Erkrankung stellt die Kombination von Vancomycin mit Rifampicin eine weitere Option dar. Ceftobiprol ist für die Behandlung der HAP, nicht jedoch VAP zugelassen. Eine initiale kalkulierte Therapie gegen MRSA soll beendet werden, falls ein solcher Erreger nicht nachgewiesen wurde.

Auswertung der Daten des Nationalen Überwachungsprogramms für Intensivstationen (ICU) in Europa (Link for Infection Control through Surveillance (ENVIN-HELICS 2019)). Die Wahrscheinlichkeit, bei einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion eine unzureichende empirische Behandlung zu erhalten, selbst mit Kombinationstherapie, liegt bei etwa 30% (ENVIN-HELICS 2019; Zaragoza et al. 2020).

P. aeruginosa verfügt über drei wichtige Resistenzmechanismen: Porinkanal-Veränderungen, Überexpression von Effluxpumpen und Betalaktamasen einschließlich Carbapenemasen. Alle drei Resistenzmechanismen können eine Carbapenem-Resistenz (CR) vermitteln. Insbesondere in Griechenland und Osteuropa ist Anteil an CR-*P.aeruginosa* sehr hoch (s. Abb. 9) (ECDC 2019).

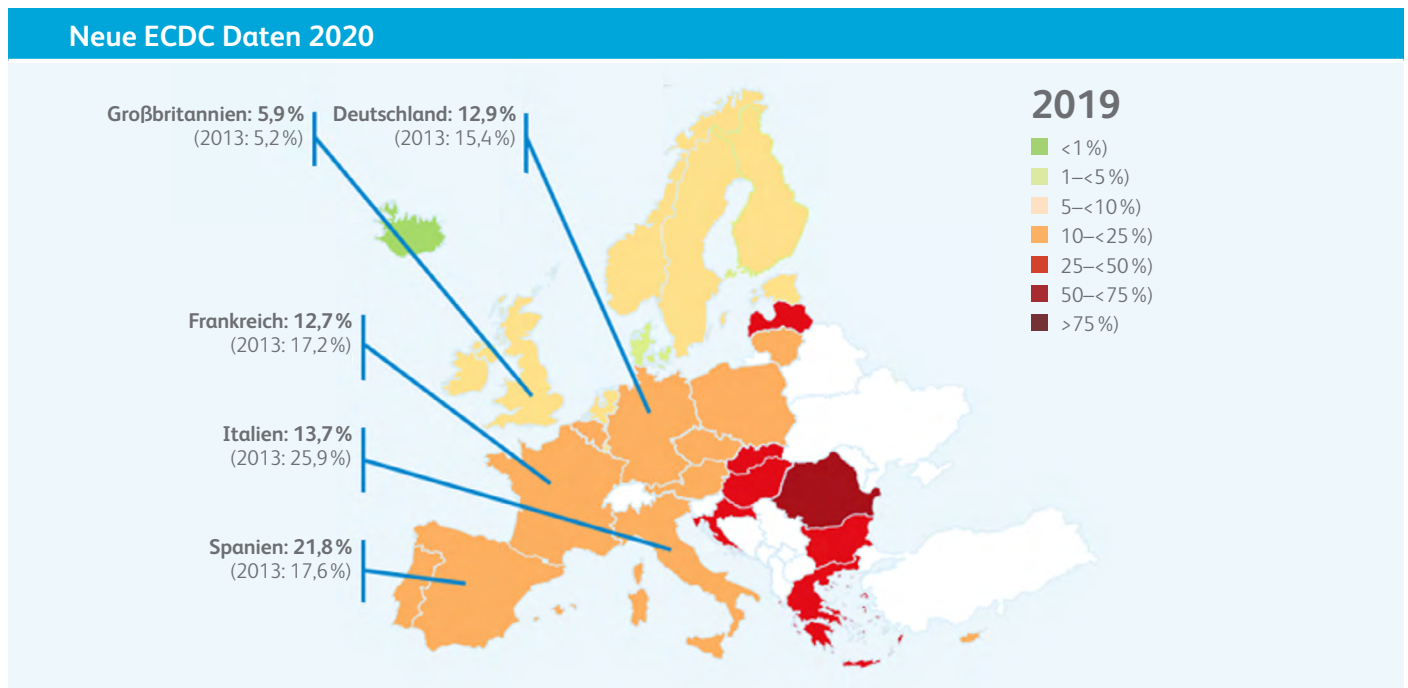


Abbildung 9: Carbapenem-resistente *Pseudomonas aeruginosa* in Europa - EARS*-Net 2019 (ECDC, European Centre for Disease Control. ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2019).

Nach aktuellen Daten des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger (NRZ) aus Deutschland wurde in etwa 20% aller CR-*P. aeruginosa* Isolate eine Carbapenemase nachgewiesen. 99,4% dieser Carbapenemasen waren Metallo-Beta-Laktamasen (MBL), am häufigsten VIM-2, GIM-1 und GES-5. Berichtet wird auch über einen Anstieg an Stämmen mit mehr als einer Carbapenemase (Pfennigwerth 2021). Carbapenem-Resistenz wird auch durch Porinkanal-Veränderungen oder Effluxpumpen hervorgerufen (Pfennigwerth 2021). Auf Intensivstationen in Deutschland liegt der Anteil Carbapenem-resistenter *P. aeruginosa*-Stämme bei 22,2% gegenüber Meropenem und bei 83,5% gegenüber Imipenem (RKI-ARS-Report 2020 ITS in Deutschland).

Wirksame Antibiotika zur Initialbehandlung von HAP/VAP sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Kombination eines *Pseudomonas*-wirksamen Beta-Laktamantibiotikums mit einem Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin) oder einem Fluorchinolon ist im Einzelfall zu erwägen (schwere Infektion). Eine Überlegenheit gegenüber der Monotherapie ist nicht sicher belegt.

Mittlerweile steht eine Reihe neuer *Pseudomonas*-wirksamer Antibiotika mit guter Wirksamkeit auch gegenüber MDR-Stämmen zur Verfügung, bei denen die in Tabelle 2 genannten Standardantibiotika nicht mehr wirksam sind. Es sind Ceftolozan-Tazobactam, Ceftazidim-Avibactam, Imipenem-Cilastatin-Relebactam und Cefiderocol, deren hohe *In-vitro*-Aktivität und gute klinische Wirksamkeit bei HAP- und VAP-Patienten in umfassenden Zulassungsstudien belegt wurde, und die sich auch bei schweren *Pseudomonas*-Infektionen im klinischen Alltag bewährt haben (Torres et al. 2019; Kollef et al. 2019; Wunderink et al. 2020; Boan-Perez ECCMID 2021; Bravaro ECCMID 2021; Zingg et al. 2020; Sader et al. 2021; Kresken et al. 2020; Shortridge et al. 2021; Thelen et al. 2020).

Aktuelle Ergebnisse zur *In-vitro*-Wirksamkeit sind in Abbildung 10 und 11 dargestellt (Sader et al. 2021; Shortridge et al. 2021).

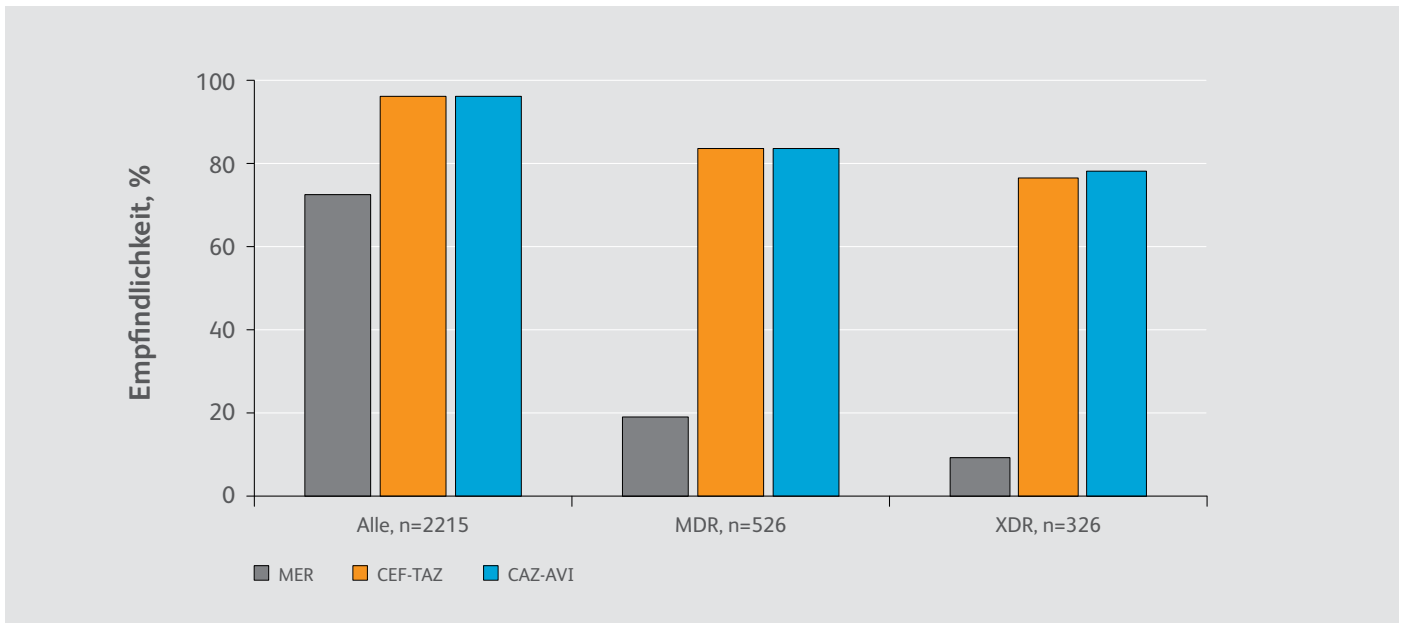


Abbildung 10: *P. aeruginosa*-Empfindlichkeit gegenüber Meropenem (MER), Ceftolozan-Tazobactam, (CEF-TAZ) oder Ceftazidim-Avibactam (CAZ-AVI): Ergebnisse ICU Surveillance USA 2017-2019 (Sader, S104; Sader et al., A901, ECCMID 2021).

MDR = Multidrug-resistent
XDR = Extensively drug resistant

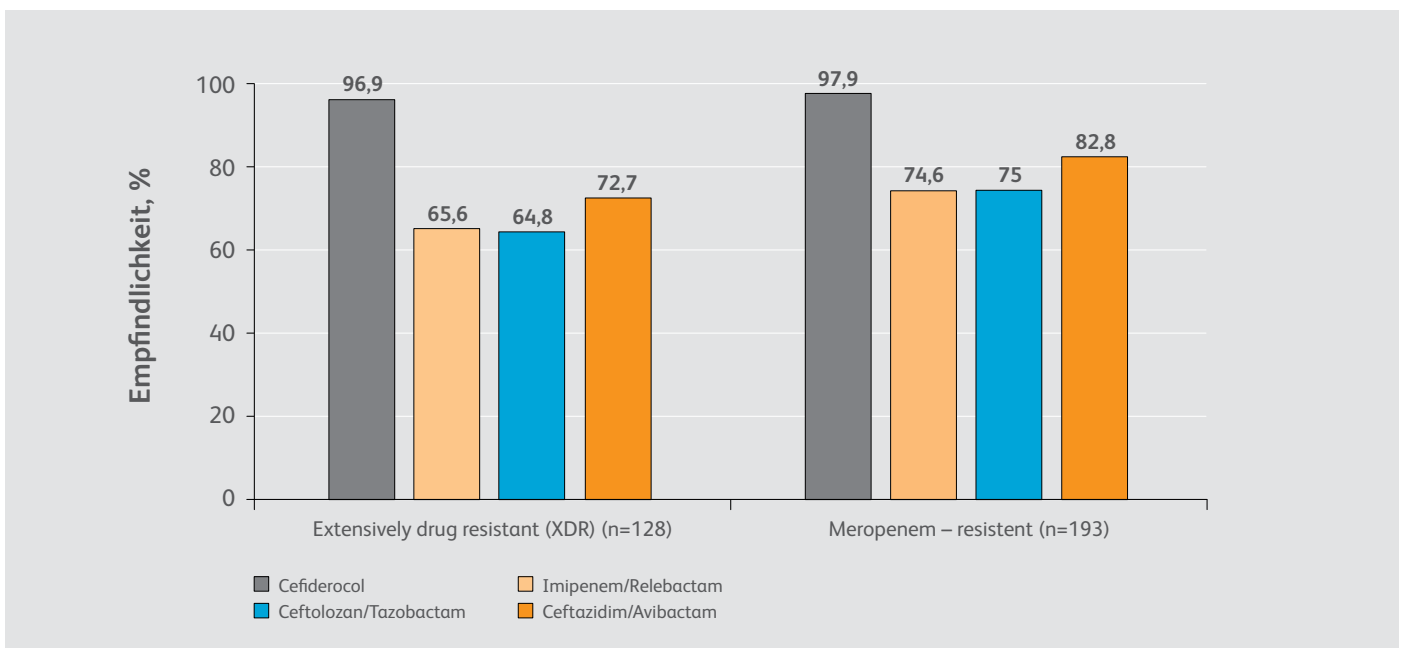


Abbildung 11: *P. aeruginosa*-Empfindlichkeit gegenüber neuen antibakteriellen Therapieoptionen. Ergebnisse SENTRY-Surveillance-Studie für Isolate aus Europa (Auswertung nach EUCAST-Breakpoints) (Shortridge D, ECCMID 2021, Presentation 01580). Meropenem-Vaborbactam und Imipenem Relebactam bisher in Deutschland nicht verfügbar

Bei Resistenz gegenüber allen Standardsubstanzen wurde in früheren Empfehlungen eine Therapie mit Colistin (in Kombination) genannt, möglichst nach Rücksprache mit einem Infektiologen. Aufgrund der im Vergleich deutlich schlechteren Colistin-Verträglichkeit mit signifikant höherer Nephrotoxizität (Wagenlehner et al. 2020) erfolgt die Bewertung in den aktuellen amerikanischen Therapieempfehlungen der Infectious Diseases Society of America (IDSA) deutlich kritischer: Colistin sollte nur noch als letzte Option eingesetzt werden. Stattdessen empfehlen die Autoren, neuere Therapieoptionen mit guter Verträglichkeit und Wirksamkeit bevorzugt ein-

zusetzen. Aufgrund des Mangels an aussagekräftigen RCTs beruhen die Empfehlungen jedoch primär auf publizierter real-world Evidenz und sind somit Limitationen unterworfen. (Abb. 12 und 15) (Tamma et al. 2021).

Weitere publizierte Expertenmeinungen, beispielsweise von M. Bassetti, präferieren zur Therapie von Infektionen durch Carbapenem-resistente Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, CRE oder *Acinetobacter baumannii* ebenfalls neuere Therapieoptionen gegenüber Altsubstanzen wie Colistin, (Abb. 13) (Bassetti et al. 2020).

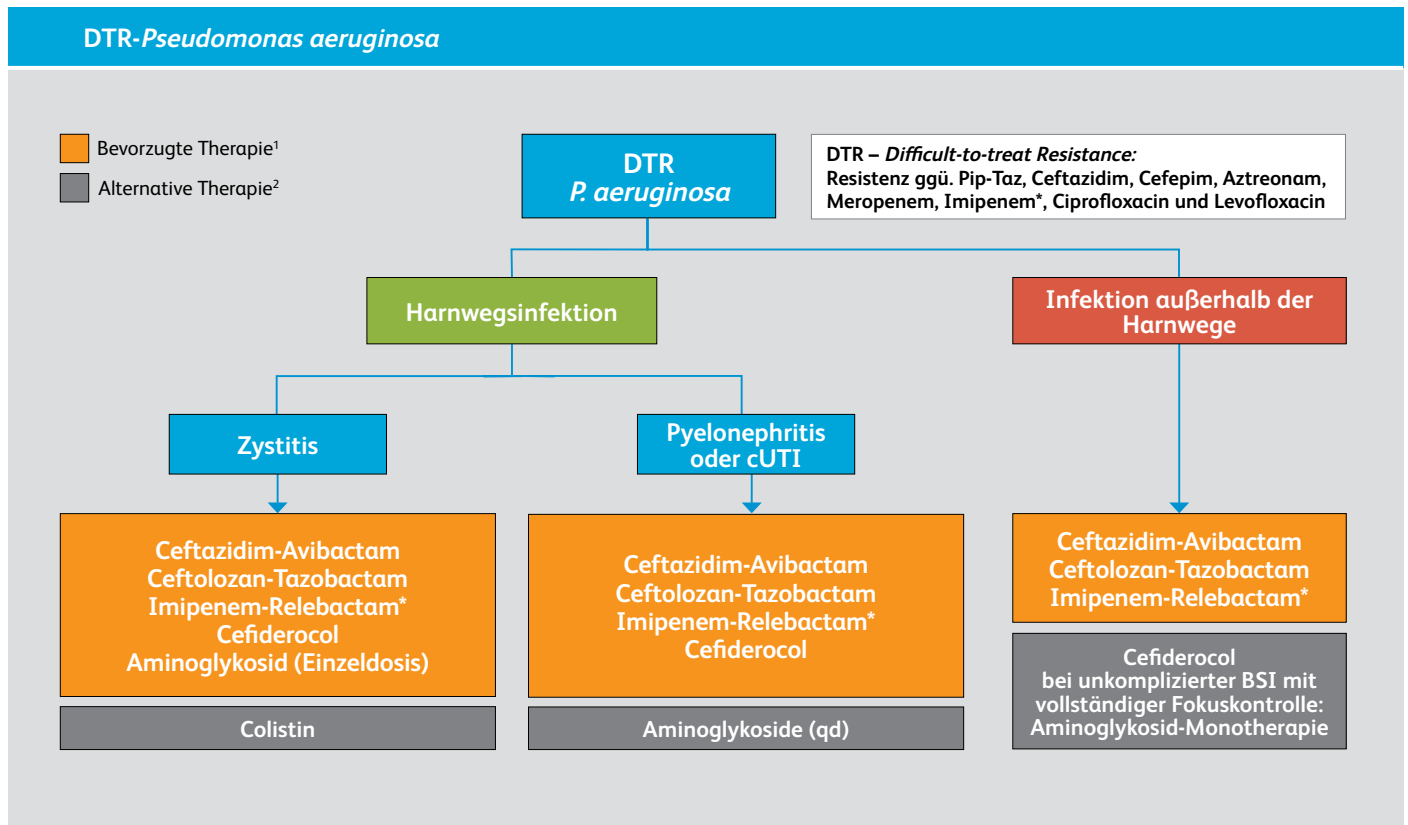


Abbildung. 12: Empfehlungen der IDSA bei MDR *P. aeruginosa* (Tamma et al. 2021)

1) Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance unter der Annahme, dass die genannten Wirkstoffe *in-vitro* empfindlich getestet wurden.

2) Alternativtherapie, sofern bevorzugte Therapie(n) nicht verfügbar sind oder nicht vertragen wurden

* Imipenem in fixer Kombination mit Cilastatin

Behandlung von Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger (MRGN)

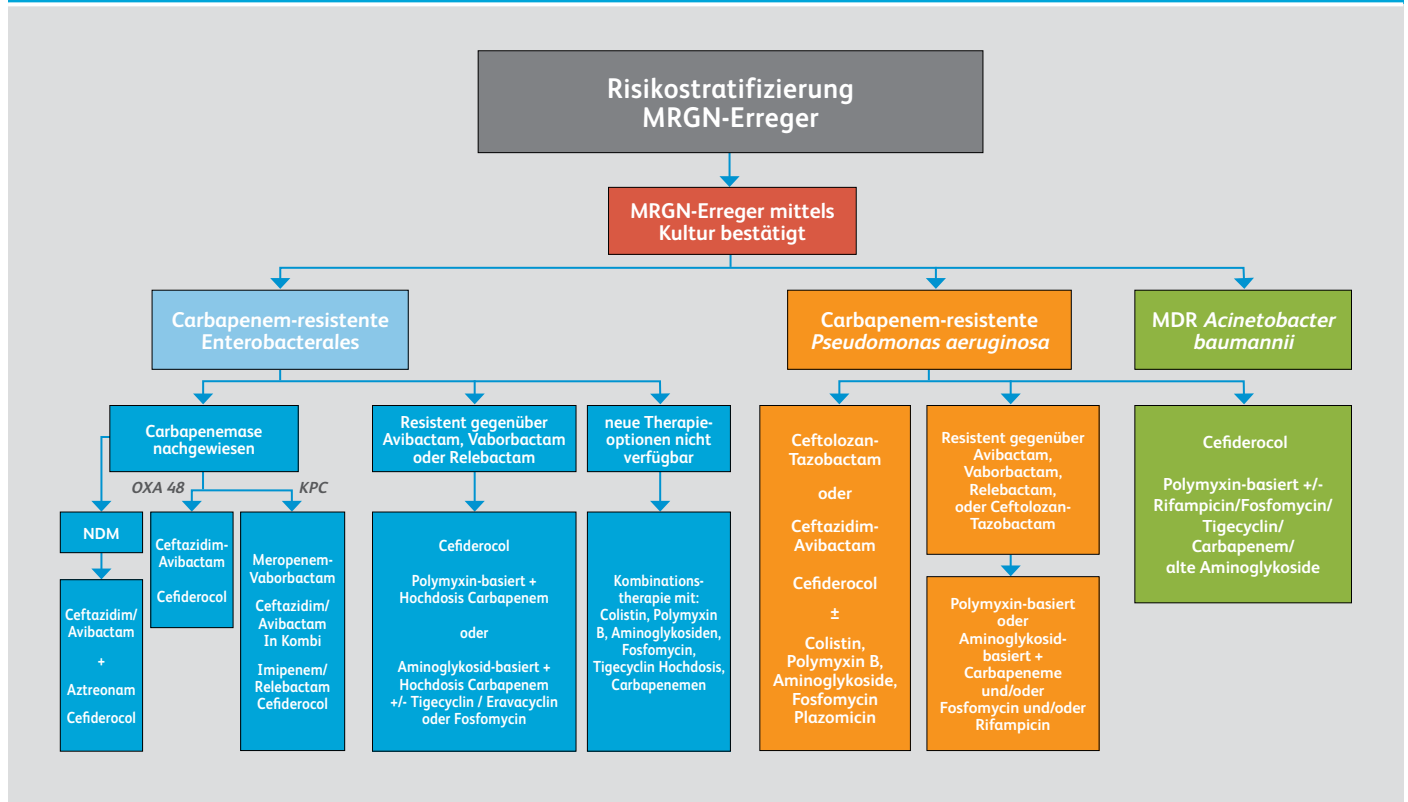


Abbildung 13: Behandlung von Infektionen durch multiresistente gramnegative (MRGN) Erreger (Bassetti ECCMID 2021, Oral Presentation).

ESBL-bildende Enterobacteriales:

Bei Enterobacteriales, die ESBL (Extendend-Spectrum-Beta-Lactamases) produzieren, werden Carbapeneme als Mittel der Wahl empfohlen. In Ländern mit hohem Carbapenem-Verbrauch führte dies jedoch zu einem z.T. drastischen Anstieg der Resistenz bei *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* und Enterobacteriales. Experten empfehlen daher auch

den Einsatz von Carbapenem-sparenden-Regimen. Hierzu gehören Ceftazidim-Avibactam (bei Nachweis entsprechender Resistenzen und schwerem Verlauf) und ggf. Temocillin (Morrissey et al. 2018).

Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE):

Carbapenem-resistente Enterobacterales (CRE) haben weltweit zugenommen (Abb. 14) und werden nach CDC-Definition als Erreger höchster Bedrohung („Urgent Threat“) bewertet (CDC), von der WHO als bakterielle Erreger mit Priorität „kritisch“. Die

Resistenz wird zu ca. 50 % durch Carbapenemasen verursacht. In Deutschland sind dies in erster Linie OXA-48 und VIM-1 (Pfennigwerth 2021).

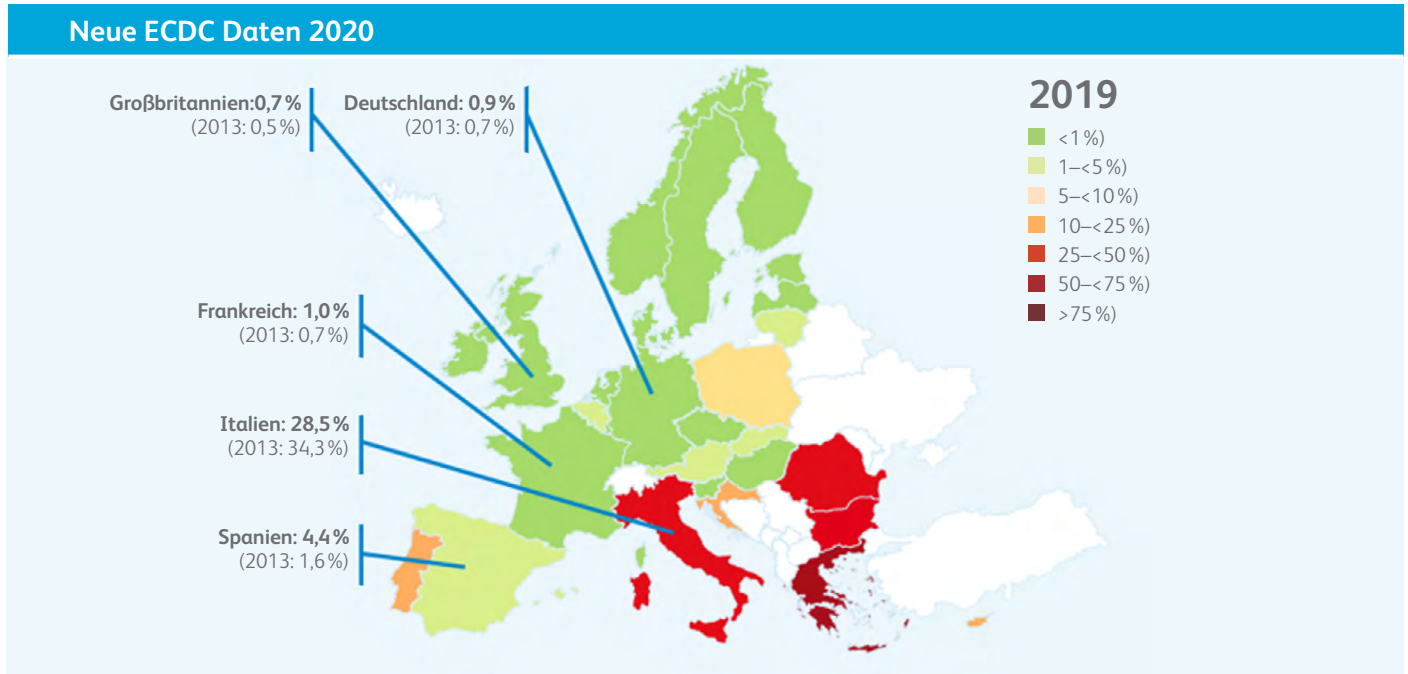


Abbildung 14: Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae* in Europa - EARS*-Net 2019 (ECDC, European Centre for Disease Control. ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases. 2019).

Innovative Therapieoptionen mit guter Wirksamkeit und guter Verträglichkeit, die sich auch bei schweren Infektionen in klinischen Studien und im klinischen Alltag bewährt haben, sind Ceftazidim-Avibactam und Cefiderocol. Colistin wird im Rahmen dieser Guidance auch bei CRE-Infektionen kritisch bewertet (Abb. 13 und 15) (Tamma et al. 2021; Bassetti et al. 2020).

Die 30-Tage-Letalität bei CRE-Infektionen (Pneumonie- und Bakteriämie-Patienten) war mit Cetazidim-Avibactam-Regimen signifikant niedriger als mit Colistin-Regimen ($p=0,0012$) (van Duin D et al. 2018).

Bei Blutstrominfektionen durch KPC-*Klebsiella pneumoniae* waren Ceftazidim-Avibactam-basierte Therapieregime mit einem geringeren Risiko für 30-Tage-Mortalität ODER Nephrotoxizität (HR 0,231 [95% CI 0,071-0,745], $p = 0,014$) assoziiert, im Vergleich zu Colistin-haltigen Therapieregimen (Falcone et al. 2020).

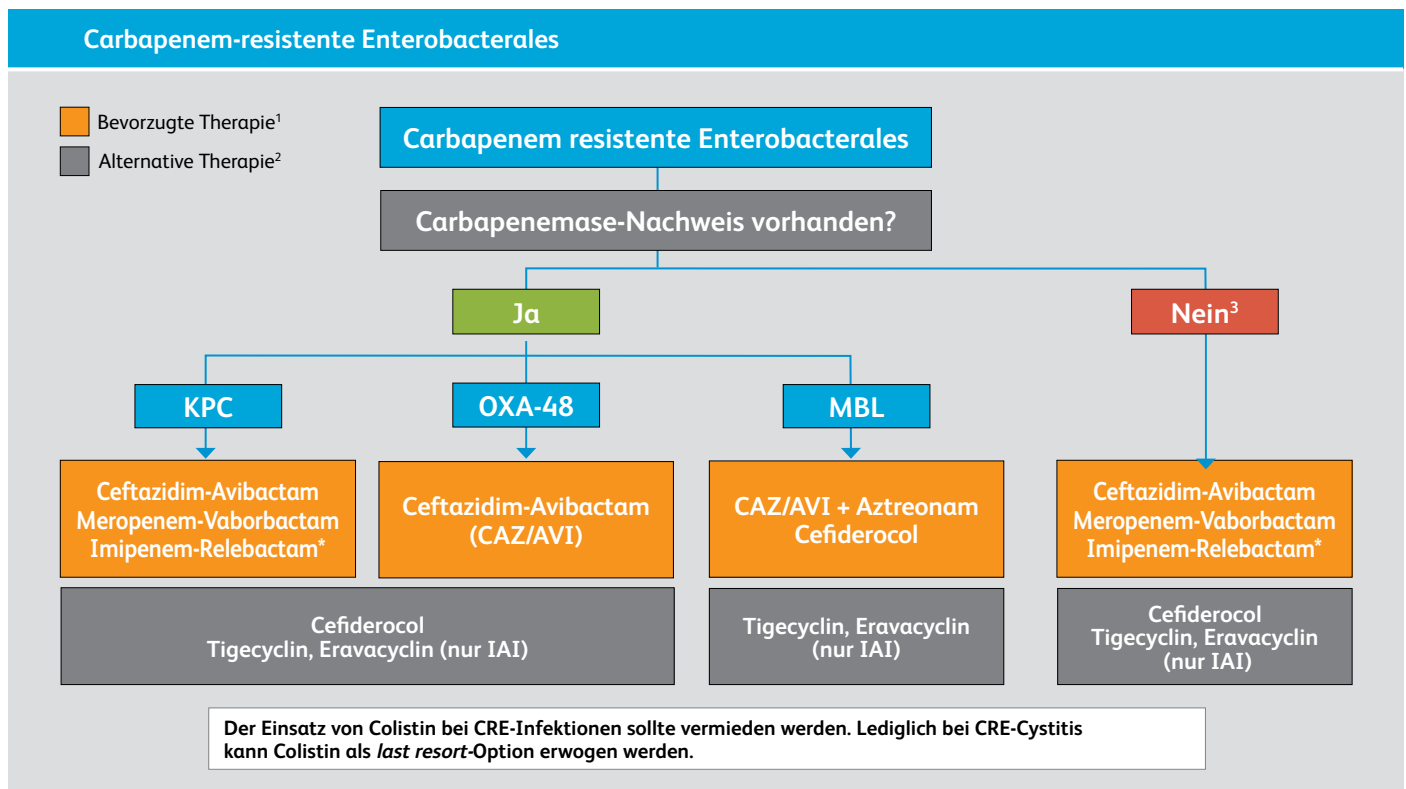


Abbildung 15: Empfehlungen der IDSA bei CRE-Infektionen (Tamma et al. 2021)

1) Therapieempfehlungen gemäß IDSA-Guidance unter der Annahme, dass die genannten Wirkstoffe *in-vitro* empfindlich getestet wurden.

2) Alternativtherapie, sofern bevorzugte Therapie(n) nicht verfügbar sind oder nicht vertragen wurden

3) Infektionen außerhalb der Harnwege, Erreger Resistent ggü. Meropenem und Ertapenem UND Carbapenemase-Nachweis negativ oder nicht durchgeführt

* Imipenem in fixer Kombination mit Cilastatin

***Stenotrophomonas maltophilia*:**

S. maltophilia, ein Erreger aus der Gruppe der Nonfermenter, tritt in erster Linie bei späten HAP- und VAP-Infektionen bei Patienten auf, die schon mehrfach antibiotisch vorbehandelt sind. *S. maltophilia* hat eine intrinsische Resistenz gegenüber zahlreichen Antibiotika. Empfohlen wurde in der Vergangenheit Cotrimoxazol bei *In-vitro*-Empfindlichkeit und eine Empfindlichkeitstestung auf Ceftazidim, Moxifloxacin, Levofloxacin und Tigecyclin (für die Behandlung der Pneumonie nicht zugelassen). Mittlerweile steht mit Cefiderocol eine neue Therapieoption mit guter *In-vitro*-Aktivität zur Verfügung, die auch klinisch erfolgreich eingesetzt wurde (Shortridge et al. 2021; Thelen et al. 2020; Zingg et al. 2020).

***Acinetobacter* spp.:**

Pneumonien, die durch *Acinetobacter baumannii* verursacht werden, haben meist einen kritischen Verlauf und sind auch bei rechtzeitiger Antibiotikatherapie mit einer hohen Letalität assoziiert. Carbapeneme wie Meropenem (nicht Ertapenem) gelten als wichtige Stützpfeiler für die Behandlung von *Acinetobacter baumannii*-Pneumonien. In einigen europäischen Nachbarländern wie Italien (79 % Resistenz) und Spanien (59 % Resistenz) hat die Carbapenem-Resistenz jedoch mittlerweile dramatische Ausmaße angenommen. In Deutschland ging nach einem deutlichen Anstieg über einige Jahre, die Carbapenem-Resistenz bei *A. baumannii* zuletzt wieder zurück. In einer deutschlandweiten Studie wurde eine gepoolte Rate von 20,8 % (95 %-CI: 15,6–26 %) Carbapenem-nicht-sensiblen *Acinetobacter baumannii*-Isolaten nachgewiesen, von denen 83,7 % eine OXA-23-like-Carbapenemase produzierten. Aktuell liegt die Resistenzrate deutlich niedriger. Therapieoptionen mit guter klinischer Wirksamkeit auch bei schweren Infektionen im Klinikalltag: Imipenem oder Meropenem, bei Carbapenem-Resistenz ist Cefiderocol oder Colistin (CAVE: Verträglichkeit) indiziert (Abb. 13), möglichst in Kombination mit einer weiteren *in-vitro*-wirksamen Substanz (Falcone 2021; Thelen et al. 2020). Tigecyclin ist eine zusätzliche Option für die Salvage-Therapie, ist aber für die Behandlung der Pneumonie nicht zugelassen.

Fazit

Die exponentielle Zunahme antimikrobieller Resistenzen bei virulenten Erregern, insbesondere MRGN, stellt derzeit eine der größten Herausforderungen für Kliniker auf der Intensivstation dar und ist eine besondere Herausforderung für die Behandlung von HAP / VAP. Die Kenntnis der lokalen Epidemiologie, die Risikostratifizierung der Patienten und Maßnahmen zur Infektionskontrolle sind nach wie vor Schlüsselemente für eine erfolgreiche Behandlung.

Literatur

- Anonym. Deutsche Nationale Punkt-Prävalenzstudie zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika-Anwendung. <http://www.nrz-hygiene.de/nrz/praevalenzerhebung>. 2011
- Abdel-Fattah MM. Nosocomial pneumonia: risk factors, rates and trends. *East Mediterr Health J* 2008;14(3): 546–555
- Amaral SM, Cortes Ade Q, Pires FR. Nosocomial pneumonia: importance of the oral environment. *J Bras Pneumol* 2009;35(11):1116–1124
- Bahrani-Mougeot, FK, Paster BJ, Coleman S et al. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1588–1593
- Bassetti M, Rello J, Blasi F et al. Systematic review of the impact of appropriate versus inappropriate initial antibiotic therapy on outcomes of patients with severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Dec;56(6):106184
- Bassetti M. Where does Meropenem Vaborbactam monotherapy fit in the armamentarium against MDR GNI. ECCMID 2021, Oral Session
- Bassetti M, Righi E, Vena A, Graziano E, Russo A, Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/ extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(5):385–93.
- Baughman RP. Nosocomial pneumonia: the gorilla in the ICU. *J Intensive Care Med* 2003;18(4):2278
- Bavaro DF. Recurrent neurosurgical site infection by XDR *Pseudomonas aeruginosa* treated with cefiderocol. ECCMID 2021, Oral Session.
- Behnke M, Hansen S, Leistner R et al. Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:627–633
- Bodmann KF, Grabein B, Kresken M et al. S2k Leitlinie: Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen - Update 2018; AWMF-Registernummer 082-006; Herausgeber: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG); AWMF online: [peg S82-0061_S2k_Parenterale_Antibiotika_2018-1.pdf](http://www.awmf.org/leitlinien/082-006-1-1-1.pdf).
- Boan-Perez et al. Ceftazidime avibactam in the treatment of infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. ECCMID 2021 P3795.
- Bonten MJ. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin Infect Dis* 2011;52(1):115–121
- Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS medicine* 2016;13:e1002150
- CDC: Center of Diseases Control and Prevention. Biggest Threats and Data. https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html
- Ceccato A, Panagiotarakou M, Ranzani et al. Lymphocytopenia as a predictor of mortality in patients with ICU-acquired pneumonia. *J Clin Med* 2019 13;8(6):843.
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867–903
- Dahlhoff K, Ewig S. Erwachsene Patienten mit nosokomialer Pneumonie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(38):634–640
- Dalhoff K et al. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie - Update 2017; S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V., der Deutschen Röntgengesellschaft und der Gesellschaft für Virologie. *Pneumologie* 2018;2:15–63
- Deja M, Trefzer T, Geffers C. Prävention der ventilatorassoziierten Pneumonie – Was ist evidenzbasiert? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2011;46(9):560–567
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>
- ENVIN – HELICS. Available from: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. [cited 2019 Nov 2].
- Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Jan 30;24(1):29. doi: 10.1186/s13054-020-2742-9. PMID: 32000834; PMCID: PMC6993311.

- Falcone M, Tiseo G, Nicastro M et al. Cefiderocol as Rescue Therapy for *Acinetobacter baumannii* and other Carbapenem-resistant Gram-negative infections in Intensive Care Unit Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 72 (11): 2021–2024
- Feldman, C, Kassel M, Cantrell J et al. The presence and sequence of endotracheal tube colonization in patients undergoing mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1999;13(3):546–551
- Gastmeier P, Geffers C. Nosokomiale Infektionen in Deutschland. *Dtsch Med Wschr* 2008;133: 1111–1115
- Geffers C, Gastmeier P: Nosocomial infections and multidrug resistant organisms – epidemiological data from KISS. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:87–93
- Goepel S, Beryl P, Eisenbeis S et al. Short-term and long-term mortality rates among patients with bloodstream infections receiving appropriate antibiotic therapy: a multi-centre, prospective cohort study. *ECCMID 2020, A7068*
- Kollef MH, Novacek M, Kivistik K et al. Ceftolozane–tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infect Dis* 2019; 19: 1299–1311
- Kresken M et al. MDR resistance in *E.coli*, *K. pneumoniae* and *P.aeruginosa* and susceptibility to four last-resort antimicrobials, Germany. *ECCMID 2021 P443*.
- Laudi S. Prävention nosokomialer Pneumonien. <https://www.ai-online.info/dac2012>
- Maechler et al. *Med Klinik Intensiv Notfallmed* 2017; 112: 186–191
- Martinez-Nadal G, Puerta-Alcalde P, Gudiol C et al. Inappropriate Empirical Antibiotic Treatment in High-risk Neutropenic Patients With Bacteremia in the Era of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1068-1074. doi: 10.1093/cid/ciz319. PMID: 31321410.
- Meyer E, Sohr D, Gastmeier P et al. New identification of outliers and ventilator-associated pneumonia rates from 2005 to 2007 within the German Nosocomial Infection Surveillance System. *J Hosp Infect* 2009;73: 246–252
- Morrissey I, Magnet S, Hawser S, Shapiro S. Activity of the novel extended-spectrum beta-lactamase inhibitor AA/101 in combination with cefepime against ESBL-producing Enterobacteriaceae collected from US and European hospitals during 2014/2015. *ECCMID 2018, Madrid, P2415*.
- Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest* 2001;120(2):555–561
- Pfennigwerth et al. Bericht des Nationalen Referenzzentrums für gramnegative Krankenhauserreger Zeitraum 1. Januar 2020 bis 31. Dezember 2020 *Epid Bull* 2021;26:4-11 38. RKI-ARS-Report 2020 Intensivstationen (ITS) in Deutschland.
- Sader et al., Ceftazidime-avibactam antimicrobial activity against Gram-negative bacteria isolated from intensive care unit (ICU) patients in the United States Medical Centres A901, *ECCMID 2021*
- Shortridge D, Streit J, Mendes R, Castanheira M. Activity of cefiderocol and comparators against European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* species complex, and *Stenotrophomonas maltophilia*, including carbapenem-resistant isolates. *ECCMID 2021, 01580*
- Tamma PD Tamma, Aitken SL, Bonomo RA et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*), *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 7, 1 April 2021, Pages 1109–1116.
- The Canadian Critical Care Trials Group: A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619–2630
- Thelen P, Hamprecht A et al. In-vitro-Aktivität von Cefiderocol gegenüber klinischen multiresistenten und Carbapenem-resistenten gramnegativen bakteriellen Isolaten in Deutschland. *DIVI 2020*
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J. Defining, treating and preventing hospital-acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009;35(1):9–29
- Torres A, Rank D, Melnick D et al. Randomized Trial of Ceftazidime-Avibactam vs Meropenem for Treatment of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia (REPROVE): Analyses per US FDA–Specified End Points. *Open Forum Infectious Diseases* 2019; DOI: 10.1093/ofid/ofz149.
- Van Duin D, Lok JJ, Earley M et al. Colistin vs. ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2017; doi:10.1093/cix783
- Vincent, JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302(21):2323–2329

Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins. *ECCMID 2020*, A5292

WHO 2017: Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities. <https://www.who.int/infection-prevention/publications/guidelines-cre/en/WHO>

Wilke M, Grube RF, Bodmann KF. Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy. *Eur J Med Res* 2011;16(7):315–323

Wunderink RG et al. Efficacy and Safety of Cefiderocol vs. High-Dose Meropenem in Patients with Nosocomial Pneumonia—Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Non-Inferiority Study *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 2):S994

Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A et al. Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):621–629

Zaragoza, R., Vidal-Cortés, P., Aguilar, G. et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care* 24, 383 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>

Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multidrug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2014;18(6):596.

Zingg S, Nicoletti GJ, Kuster S et al. Cefiderocol for Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Real-world Experience From a Case Series and Review of the Literature. *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 7, Issue 6, June 2020, ofaa185