

Österreichische Ärztezeitung

Oktober 2009

Supplementum



HAP/VAP

Antiinfektive Therapie

Einleitung

Eckpunkte im Rahmen der antiinfektiven Therapie bei HAP/VAP (Krankenhaus- bzw. Beatmungs-assoziiertes Pneumonie) sind:

- die hohe Mortalität der HAP/VAP, wobei jedoch nicht vergessen werden darf, dass oft die vorhandene Grunderkrankung der limitierende Faktor ist.
- Surveillance-Studien repräsentieren weder das Keim- noch das Resistenzspektrum des eigenen Hauses. Für die empirische Therapie muss aber primär das eigene Erregerspektrum herangezogen werden.
- Ein rascher Beginn mit einer adäquaten (breiten) antimikrobiellen Therapie ist heute Standard, da Zeitverzug und inadäquate Therapie von den Patienten mit einer signifikant erhöhten Mortalität bezahlt werden. „Deeskalation“ lautet die Devise nach Einlangen der mikrobiologischen Befunde oder anderer diagnostischer Erkenntnisse. Bestätigt sich die HAP/VAP nicht und liegt kein anderer Infektionsherd vor, sollte die antimikrobielle Therapie beendet werden.
- Eine schwere, intubationspflichtige Pneumokokken-Pneumonie kann sich innerhalb von wenigen Stunden entwickeln. Die Prämisse: „Der Schweregrad des Krankheits-

bildes ist mit der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins multiresistenter Erreger assoziiert“ ist nicht automatisch gültig.

1. Mikrobiologie

Gramnegative Bakterien sind die häufigste Ursache für HAP/VAP (zum Erregerspektrum s. Tab. 1). Neben Enterobakterien spielen ins-

Consensus  **medical dialogue**
Statement

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl **Teilnehmer:** Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Hörmann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Udo Illievich, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, Univ.-Prof. Dr. Walter Plöchl, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Univ.-Prof. Dr. Thomas Staudinger, Univ.-Prof. Dr. Edda Tschernko, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch.

Unter Patronanz der

eGI

Österreichischen Gesellschaft
für Infektionskrankheiten



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Christian Madl
4. Medizinische Abteilung
mit Gastroenterologie und
Endoskopie, Krankenhaus
Rudolfstiftung, Wien



Univ.-Doz.
Dr. Petra Apfalter
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und
Tropenmedizin
Krankenhaus der
Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.
Dr. Heinz Burgmann
Klin. Abt. für Infektionen
und Tropenmedizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Walter Hasibeder
Int. für Anästhesiologie u.
Reanimation, Intensivstation
KH der Barmh. Schwestern,
Ried/Innkreis

titutionsabhängig *Pseudomonas aeruginosa* und zunehmend auch *Acinetobacter baumannii* eine Rolle. Die beiden letztgenannten Keime zeichnen sich lokal durch multiple Resistenzen aus bzw. können auch unter Therapie rasch resistent werden, sodass sorgfältig zwischen Infektion und Kolonisation unterschieden werden muss. Hierfür ist eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik und eine korrekte Befundinterpretation essenziell (Tab. 1). Die Grundvoraussetzungen für eine sinnvolle mikrobiologische Diagnostik sind: 1. dass das Ergebnis einen Einfluss auf das Management der Erkrankung hat, 2. dass – nach Möglichkeit – keine antibiotische Vortherapie erfolgt sein soll

(was allerdings bei HAP/VAP selten möglich sein wird), und 3. dass die Probenlogistik (Abnahme, Lagerung, Transport und Qualität im Labor) stimmen muss. Ein Keimwachstum im Trachealsekret (TS) beim Patienten ohne eindeutige klinische Infektionszeichen ist zunächst als bakterielle Kolonisation des Tracheobronchialsystems zu werten und sollte nur in Ausnahmefällen Anlass zum Beginn einer Antibiotikatherapie sein. Die Wertigkeit des TS ist im Vergleich mit invasiven mikrobiologischen Diagnosemethoden geringer und somit bei der Diagnostik der Pneumonie deutlich unterlegen. Beim Patienten mit Pneumonie kann allerdings in ca. 50% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen tatsächli-

Tab. 1: Erregerspektrum bei HAP/VAP

Erkrankung	Klassifikation	Diagnostische Merkmale	Erreger
HAP	Gruppe 1	Keine Risikofaktoren (RF) für Resistenz ¹ UND leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild ²	Haupterreger ³
	Gruppe 2	RF für Resistenz ¹ UND leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild ²	Haupterreger ³ + MRSA ⁴ und <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Gruppe 3	Schweres Krankheitsbild ⁵ ± RF für Resistenz ¹	Haupterreger ³ + MRSA ⁴ , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> und <i>Legionella</i> spp.
VAP	Gruppe 4	Keine Risikofaktoren (RF) für Resistenz ¹ UND leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild ²	Haupterreger ³
	Gruppe 5	RF für Resistenz ¹ UND/ODER schweres Krankheitsbild ⁵	Haupterreger ³ + MRSA ⁴ , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp. und <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

1) Risikofaktoren für Resistenz sind: antimikrobielle Therapie in den vergangenen 90 Tagen sowie später Krankheitsbeginn (>5 Tage) im Lauf der Hospitalisierung. 2) Leichtes bis mittelschweres Krankheitsbild = kein Vorliegen von: Hypotonie, Intubation, Sepsis-Syndrom, rascher Progression der Infiltrate oder Endorgan-Dysfunktion. 3) Haupterreger sind u.a.: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia marescens* und Methicillin-empfindlicher *Staphylococcus aureus* (MSSA). 4) MRSA = Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* 5) Schweres Krankheitsbild = Vorliegen von: Hypotonie, Intubation, Sepsis-Syndrom, rascher Progression der Infiltrate oder Endorgan-Dysfunktion.

Quelle: [1]

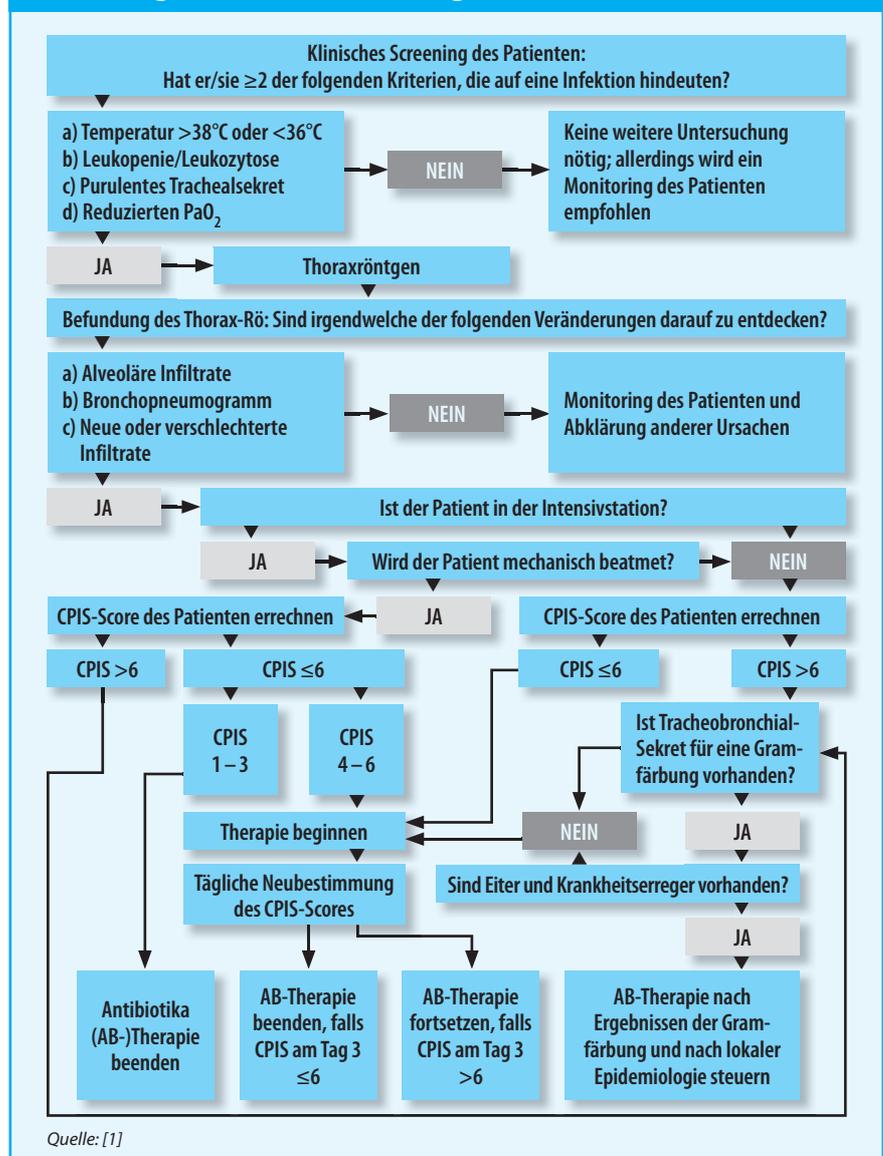
chem/n Pneumonieerreger/n und Keimen des TS gefunden werden.

Andererseits kann eine gute mikrobiologische Diagnostik aus dem unteren Respirationstrakt zur Deeskalation eines initial breiten empirischen Antibiotikaregimes führen, da negative Proben von hoher Qualität ein starker Hinweis auf das tatsächliche Nichtvorhandensein nicht nachgewiesener Erreger sind, die daher auch nicht abgedeckt werden müssen (Ausnahmen: Viren, Legionellen). Hat in den letzten drei Tagen kein Wechsel des Antibiotikums (AB) stattgefunden, so können gänzlich negative bakteriologische Proben aus dem unteren Respirationstrakt auch einen Stopp der AB-Therapie rechtfertigen.

Als geeignetes Material für eine mikrobiologische Diagnostik kommen neben der endobronchialen Lavage (BAL) auch Tracheal- und Endobronchialsekret, bronchoskopisch mit geschützter Bürste gewonnenes Material und Biopsiematerial infrage. Vor der Kultivierung muss in allen Fällen eine zytologische Beurteilung (Gramfärbung) erfolgen, um die Qualität des Materials beurteilen zu können. Kulturen sollten nach Möglichkeit semiquantitativ oder quantitativ angelegt werden.

Die Problematik bei der Verwendung

Abb. 1: Algorithmus zum Management der HAP/VAP



Tab. 2: Diagnostische Strategien bei HAP/VAP

Strategie	Beschreibung	Vor- und Nachteile
Klinische Strategie	Klinisches Score-System + semiquantitative Kultur (z.B. TS, BS)	Übersensitiv im Vergleich zu invasiver Diagnostik, mehr AB-Gaben; am wertvollsten, wenn negativ und kein neues AB ≤72h.
Bakteriologische Strategie	Mit oder ohne Bronchoskop gewonnenes Material mit quantitativer Kultur (BS, TS, BAL oder geschützte Bürste)	Weniger AB-Gaben, aber auch häufiger falsch negative Ergebnisse; Abnahme unbedingt VOR AB-Verabreichung

TS = Trachealsekret, BS = Bronchialsekret, BAL = Bronchiallavage, AB = Antibiotika

Quelle: [2]



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Christoph Hörmann
Abt. für Anästhesiologie
und Intensivmedizin,
Landeskrankenhaus St. Pölten



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Udo Illievich
Abt. für Anästhesiologie
und Intensivmedizin
Landes Nervenkrankenhaus
Wagner-Jauregg, Linz



Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl
Division Hygiene und
Med. Mikrobiologie
Dept. für Hygiene, Mikro-
biologie und Sozialmedizin
MU Innsbruck



Univ.-Prof.
Dr. Markus Müller
Univ.-Klinik für Klinische
Pharmakologie
MU Wien

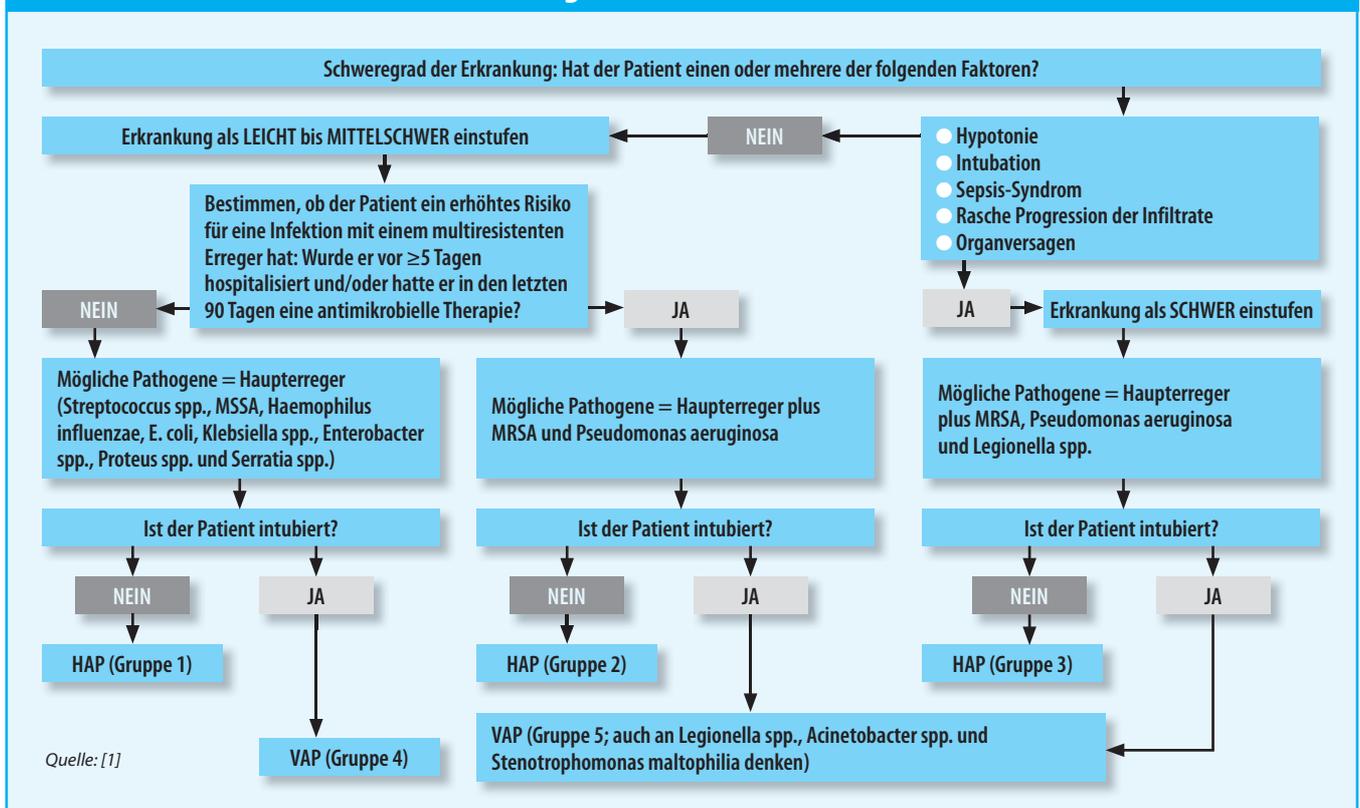


Univ.-Prof.
Dr. Walter Plöchl
Klin. Abt. für Allg. Anästhesie
und Intensivmed.
Univ.-Klinik für Anästhesie
Allg. Intensivmedizin
MU Wien

von Bronchial- oder Trachealsekret besteht in der hohen Kolonisationsrate des oberen Respirationstrakts, woraus die relativ gute Sensitivität (ca. 80%), aber geringe Spezifität (20–30%) resultiert; dies kann insgesamt zu einer Überschätzung der Pneumoniehäufigkeit führen. Das Fehlen von Problemkeimen hat in diesem Fall einen hohen negativen Vorhersagewert. Blutkulturen (es sollten immer mindestens zwei Blutkultursets abgenommen werden) sind bei HAP/VAP selten (<25%) positiv, werden jedoch in Guidelines trotzdem empfohlen; falls eine positive Blutkultur vorliegt, sollte auch an extrapulmonale Herde gedacht werden. Auch Pleurakulturen sind bei HAP/VAP selten positiv.

Hinsichtlich der diagnostischen Strategie lassen sich laut Guidelines der American Thoracic Society (ATS) [2] zwei Ansätze unterscheiden, die in Tabelle 2 dargestellt sind. Abbildung 1 zeigt ein Flussdiagramm zu Diagnostik und Management von HAP/VAP [1]. In Abbildung 2 findet sich ein Algorithmus, mit dem aufgrund von Risikofaktoren für resistente Erreger sowie aufgrund von Komorbiditäten und Schweregrad der Erkrankung das wahrscheinliche Erregerspektrum bestimmt werden kann. Bei Therapieversagen sollte (trotz AB-Therapie) eine mikrobiologische Reevaluierung erfolgen (höhere Keimzahl bei invasiven Techniken, ev. resistente Erreger, ev. anderer Fokus,

Abb. 2: Bestimmung des wahrscheinlichen HAP/VAP-Erregerspektrums aufgrund von Resistenzfaktoren und Schweregrad



Vorliegen von Viren oder Legionellen?). Eine Bronchoskopie sollte jedenfalls vor einer eventuellen Lungenbiopsie durchgeführt werden. Es sollten ausreichende Probenmengen entnommen werden, anfangs eine Probe pro Tag, nach Diagnosefindung eine Probe alle drei Tage (gilt auch für BS und TS). Eine Lagerung bei Raumtemperatur darf zwei Stunden nicht überschreiten, danach muss die Probe bei 4°C gelagert werden.

2. Therapiebeginn und Outcome

Ein hoher Prozentsatz von Patienten mit Bakteriämien, HAP bzw. VAP erhält zumindest initial eine inadäquate AB-Therapie – die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 23,6 und 68% [3-7]. Ebenso wichtig ist jedoch auch der möglichst frühe Beginn der AB-Therapie, wie zahlreiche Studien zeigen. Eine initial inadäquate bzw. der verzögerte Beginn einer adäquaten Therapie steigert die Letalität signifikant [3-9]. So zeigte z.B. eine Studie mit 107 VAP-Patienten auf einer Intensivstation, dass die Verzögerung der Verabreichung einer adäquaten AB-Therapie von ≥ 24 Stunden nahezu zu einer Verachtfachung des Mortalitätsrisikos führt [10]. Dies wurde schon vor Jahrzehnten für *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen [11, 12], gilt aber ebenso auch für eine Reihe anderer Keime [13, 14].

Zu betonen ist auch, dass bei Vorliegen eines Keimnachweises mit Resistenztestung die Therapie unbedingt anzupassen ist. So konnte z.B. gezeigt werden, dass bei durch Methicillin-empfindlichen *Staphylococcus aureus* (MSSA) ausgelösten bakteriämischen Pneumonien die Mortalität unter Vancomycin signifikant höher ist als unter Cloxacillin [15].

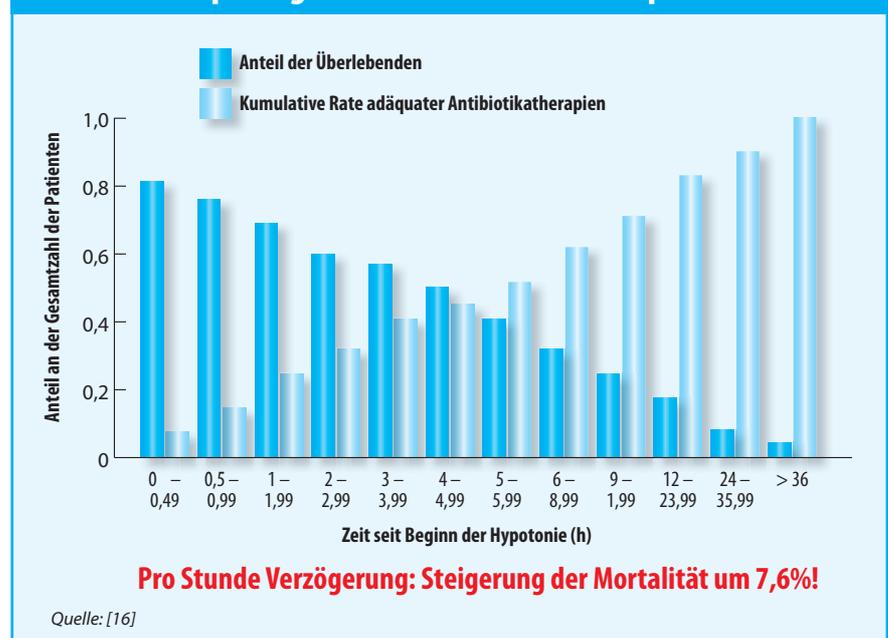
An dieser Stelle sei auch die Landmark-Studie von Kumar und Mitarbeitern erwähnt [16], in der retrospektiv bei über 2.000 Patienten im septischen Schock gezeigt wurde, dass eine AB-Verabreichung innerhalb der ersten Stunde noch mit einer Überlebensrate von knapp 80% assoziiert ist, dass aber jede Stunde Verzögerung diese Rate um 7,6% reduziert (Abb. 3).

Dass andererseits eine empirische AB-Therapie bei pulmonalen Infiltraten, jedoch anhaltend geringer klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Pneumonie auch auf der ICU – nach entsprechender Evaluierung nach einigen Tagen – verzichtbar sein kann, zeigt eine Arbeit von Singh [17]. Hier wurden Intensivpatienten mit pulmonalen Infiltraten (davon ca. 58% beatmet), aber einem „Clinical Pulmonary Infection Score“ (CPIS; Tab. 3) ≤ 6 (und damit geringer Wahrscheinlichkeit für eine Pneumonie) randomisiert entweder „konventionell“ antimikrobiell (wobei sowohl Präparatwahl als auch Therapiedauer von den behandelnden Ärzten entschieden wurde) oder mit Ciprofloxacin (Interventionsgruppe) behandelt. In der Interventionsgruppe wurden die Patienten nach drei Tagen reevaluiert und das Ciprofloxacin abgesetzt, wenn der CPIS-Score weiterhin ≤ 6 war. Hingegen lief die AB-Therapie in der Kontrollgruppe bei 96% der Patienten mit einem CPIS ≤ 6 weiter. Das Ergebnis: Weder bei der Mortalität noch bei der Länge des ICU-Aufenthalts fand sich ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen – die Therapiekosten und die mikrobiellen Resistenzraten in der Interventionsgruppe waren jedoch signifikant geringer.

3. Pharmakodynamische Aspekte

Grundsätzlich sind hinsichtlich der Pharmakodynamik drei Gruppen von Antibiotika zu unterscheiden, nämlich solche,

Abb. 3: Therapiebeginn und Überleben bei septischem Schock





Univ.-Prof.
Dr. Wolfgang R. Sperr
Klin. Abt. für Hämatologie
und Hämostaseologie
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Univ.-Prof.
Dr. Thomas Staudinger
Intensivstation,
Univ.-Klinik für Innere
Medizin I, MU Wien



Univ.-Prof.
Dr. Edda Tschernko
Klin. Abt. für Herz-Thorax-
Gefäßchirurg. Anästhesie
und Intensivmedizin,
Univ.-Klinik für Anästhesie,
Allg. Intensivmedizin MU
Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie
SMZ Süd – KFJ-Spital
der Stadt Wien



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Klin. Abt. für
Allg. Innere Medizin
Univ.-Klinik für Innere
Medizin, MU Innsbruck

die im Verhältnis zur MHK über den Spitzenspiegel, solche, die über die Fläche unter der Kurve (AUC_{24}), und solche, die über die Zeit oberhalb der MHK wirken (Tab. 4).

Hinsichtlich der Gewebegängigkeit von antimikrobiell wirksamen Substanzen gilt allgemein, dass ein hoher Grad an Proteinbindung im Plasma zu niedrigeren Gewebsspiegeln führt [18]; damit stimmt auch die Beobachtung überein, dass bei Antibiotika mit hoher Proteinbindung die Zugabe von Albumin in vitro die Abtötungsraten vermindert [19].

4. Lungengängigkeit antimikrobieller Substanzen

Es ist meist nicht möglich, direkt von Plasmaspiegeln eines Antibiotikums auf die korrespondierende Konzentration im Lungenparenchym, in der pulmonalen Extrazellulärflüssigkeit, der Bronchialmukosa oder dem Bronchialsekret zu schließen. Dieselbe Substanz kann in diesen Kompartimenten durchaus unterschiedliche Konzentrationen aufweisen [20]. Außerdem werden einige pulmonale Infektionen durch obligat oder fakultativ intrazellulär lokalisierte Erreger verursacht. Einige Mechanismen, die zu einer Reduktion der Antibiotikaaktivität in der Lunge beitragen können, sind in Tabelle 5 angeführt.

Weitere Mechanismen, die bei Lungeninfektionen eine Rolle spielen könnten, sind die langsameren intrazellulären Abtötungsraten im Vergleich zum Extrazellulärraum [21] und die Hydrophilie (Betalaktame, Glykopeptide, Aminoglykoside) bzw. Lipophilie (Chinolone, Makrolide, Rifampicin, Tetracykline) einzelner Antibiotika [22]. Auch eine Reihe anderer Faktoren vermag Antibiotikakonzentrationen in der Lunge zu beeinflussen, wie etwa das Vorhandensein von Atelektasen bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschinen [23].

Die Messung von Substanzkonzentrationen in der Lunge ist generell eine methodische Herausforderung. Relativ valide Ergebnisse liefern die Untersuchung von Bronchialsekret (mittels „Epithelial Lining Fluid Sampling“ – ELF oder mittels BAL) und die Mikrodialyse (MD). Während für eine ELF und BAL eine Bronchoskopie erforderlich ist [24], ist MD eine minimal-

invasive Methode [25]. Die Methode beruht auf der Insertion eines Mikrokatheters mit semipermeabler Membran, durch den eine isotone Perfusionsflüssigkeit gepumpt wird. Die Perfusionsflüssigkeit nimmt Moleküle aus der Extrazellulärflüssigkeit (EZF) auf, wobei – abhängig von den physikochemischen Eigenschaften der untersuchten Substanz – aus der im Dialysat gemessenen Substanzmenge auf die Konzentration in der EZF rückgeschlossen werden kann, was – je nach Liegedauer der Sonde – auch die Analyse des zeitlichen Konzentrationsverlaufs ermöglicht [26].

Als Beispiel sei die mittels MD durchgeführte Messung der Levofloxacin-Konzentration im Lungeninterstitium und im Plasma bei Patienten nach aortokoronaren Bypassoperation angeführt [27]. Diese Studie zeigte, dass die Verabreichung von Levofloxacin in Einzeldosen von 500mg in Anbetracht der im Lungengewebe erreichten Konzentrationen grenzwertig suffizient für die Therapie einer Klebsiellenpneumonie und insuffizient für die Therapie einer Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* wäre, obwohl die Plasmaspiegel hierfür ausreichend erschienen.

Zur Frage der Antibiotikadisposition im pneumonischen Lungengewebe existieren derzeit nur relativ wenige Daten, wie z.B. für Piperacillin/Tazobactam [28, 29] oder für Meropenem [30]. Diese Ergebnisse zeigen Unterschiede zwischen Plasma- und Lungengewebskonzentrationen, wobei diese Unterschiede teilweise auch methodische Gründe haben könnten. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2006 [31] zeigt, dass die Ratio zwischen Plasma und Lungengewebe für hydrophile Antibiotika meist konsistenter ist als für hydrophobe Substanzen. Dies bedeutet, dass sich für Betalaktamantibiotika aus den Serumspiegeln zutreffendere Schlüsse auf die Lungenkonzentration ziehen lassen als bei Makroliden oder Chinolonen.

Eine dritte Möglichkeit zur Messung von Gewebskonzentrationen sind bildgebende Verfahren, wie z.B. PET-Untersuchungen von ^{18}F -markiertem Ciprofloxacin [32]. Allerdings besteht hier, ähnlich wie bei Biopsien, das technische Problem, dass extra- und intrazelluläre Konzentrationen nicht klar diskriminiert werden können. Die Analyse des Zeitverlaufs und der Vergleich der Substanzkonzentrationen

in verschiedenen Organen ist hingegen mit dieser Methode elegant durchführbar.

5. Begriffsbestimmung „nosokomiale Pneumonie“

An dieser Stelle sollen kurz die verwendeten Begriffe geklärt werden. Während ursprünglich die Pneumonie lediglich in die Kategorie „ambulant erworben“ (CAP) und „Spitals-assoziiert“ (HAP), also nosokomial, unterteilt wurde, sind inzwischen eine Reihe von weiteren Begriffen im Umlauf. So lässt sich die HAP weiter in folgende Kategorien unterteilen: „Beatmungs-assozii-

ierte Pneumonie“ (VAP), „auf der Intensivstation erworbene Pneumonie“ (ICU-HAP), „nicht auf der Intensivstation erworbene Pneumonie“ (Non-ICU-HAP), „Pneumonie bei Hämodialysepatienten oder Patienten, die zu Hause eine parenterale Therapie oder Wundpflege erhalten oder ein perkutanes Device haben“ (Hosp-OP) und schließlich „in Pflegeheimen erworbene Pneumonie“ (NHAP). Besonders die letzteren beiden Begriffe gehen eigentlich definitorisch über den Rahmen des im Krankenhaus Erworbenen hinaus und wurden ursprünglich unter die Kategorie CAP eingereiht. Es gibt jedoch Hinweise, dass diese Pneumonieformen in Erregerspektrum und Resistenzmuster eher der HAP als der CAP ähneln, sodass sie, zusammen mit der bisherigen Definition der HAP, nun-

Tab. 3: „Clinical Pulmonary Infection Score“ (CPIS)

Kriterium	CPIS-Punkte		
	0	1	2
Trachealsekret	Spärlich	Reichlich	Reichlich und purulent
Infiltrat im Thorax-Röntgen	Keines	Diffus	Lokalisiert
Temperatur (°C)	≥36,5 und ≤38,4	≥38,5 und ≤38,9	≥39,0 oder ≤36,0
Leukozyten (*10 ⁹ /l)	≥4,0 und ≤11,0	<4,0 oder >11,0	<4,0 oder >11,0 plus ≥0,5 Stabkernige
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>240 oder ARDS		≤240 und kein ARDS
Mikrobiologie	Negativ	Positiv	Positiv plus positive Gramfärbung

ARDS = „Acute Respiratory Distress Syndrome“ FiO₂ = Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs
PaO₂ = Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

Quelle: [1]

Tab. 4: Einteilung der Antibiotika nach Pharmakodynamik

Pharmakodynamisches Wirkprinzip	Antibiotika(gruppen)
Spitzenspiegel/MHK	Aminoglykoside, Azithromycin, Chinolone, Metronidazol, Daptomycin
AUC ₂₄ /MHK	Fluorchinolone, Tigecyclin, Vancomycin, Daptomycin
Zeit oberhalb der MHK	Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Aztreonam, Linezolid, Makrolide (außer Azithromycin), Clindamycin

Quelle: Thalhammer

Tab. 5: Mechanismen für intrapulmonal reduzierte Antibiotikaaktivität

Mechanismus	Auswirkung
Vorhandensein divalenter Kationen	Reduktion der Chinolon-Aktivität
Anaerobes Milieu	Beeinflusst Wirksamkeit von Aminoglykosiden
Saures Milieu und Eiter	Inaktiviert Aminoglykoside und Makrolide
Größeres Inokulum	Keimkonzentration kann bei VAP wesentlich höher sein (10 ⁹) als bei In-vitro-Testung (10 ⁵ -10 ⁶)

Quelle: [20]

mehr richtiger als „Health-Care Associated Pneumonia“ (HCAP), also Gesundheitssystem-assoziierte Pneumonie, zusammengefasst werden können [33].

Obwohl all diese Unterscheidungen eigentlich von dem Gedanken ausgehen, dass innerhalb einer Kategorie ein ähnliches Keimspektrum vorherrschen müsste, zeigen Vergleiche verschiedener Studien, dass auch innerhalb der Kategorien erhebliche geografische Unterschiede im Keim- und Resistenzspektrum bestehen [34].

Die in diesem Consensus-Statement verwendete Definition der HAP oder nosokomialen Pneumonie lautet: „Pneumonie, die wenigstens 48 Stunden nach Spitalsaufnahme erworben wurde“. Dabei machen bestimmte, in Tabelle 6 angegebene Risikofaktoren das Vorhandensein multiresistenter Erreger wahrscheinlicher (Tab. 6).

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Mortalität der HCAP jedenfalls signifikant größer ist als jene der CAP [35–37], wengleich sich argumentieren lässt, dass viele Patienten mit CAP aus unterschiedlichen Gründen eigentlich als HCAP klassifiziert werden müssten.

Häufige Erreger der HCAP sind Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter und Legionellen. Neben der Kenntnis des infrage kommenden Keimspektrums ist vor allem die nationale, mehr aber noch die lokale Resistenzsituation von Bedeutung. Für eine Reihe von euro-

päischen Ländern, inklusive Österreich, stellt das EARSS („European Antimicrobial Resistance Surveillance System“ – im Internet unter www.rivm.nl/earss/database erreichbar) die verfügbaren Daten dar. Die Haus-spezifischen Daten müssen jeweils lokal erarbeitet werden.

Tab. 6: Risikofaktoren für multiresistente HAP-Erreger

- Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 90 Tage
- Derzeitige Hospitalisationsdauer bereits ≥ 5 Tage
- Hohe Resistenzraten im ambulanten Umfeld bzw. in der spezifischen Spitalsabteilung
- Immunsuppression (Erkrankung oder Therapie)

Weitere iatrogene Risikofaktoren:

- Hospitalisierung für mindestens zwei Tage in den letzten 90 Tagen
- Wohnt im Pflegeheim oder einer anderen Betreuungseinrichtung
- Infusionstherapie zu Hause (AB oder anderes)
- Dialysepatient
- Wundpflege zu Hause
- Verwandter mit multiresistentem Erreger infiziert

Tab. 7: Dosierungsempfehlungen parenteraler Antiinfektiva bei Intensivpatienten

(Basis: normale Nierenfunktion, normales Körpergewicht)

Antibiotikum	Maximale Tagesdosis
Betalaktame	
Ampicillin/Sulbactam	9–12g
Piperacillin/Tazobactam	13,5–27g
Cefotaxim	6–12g
Cefepim, Cefpirom	6–12g
Ceftazidim	6–12g
Doripenem	1,5–3g
Imipenem/Cilastatin	2–6g
Meropenem	3–6g
Chinolone	
Ciprofloxacin	0,8–1,2g
Levofloxacin	1g
Moxifloxacin	0,4g
Staphylokokkenantibiotika	
Cefazolin	3–6g
Clindamycin	1,2–3,6g
Daptomycin	6–8mg/kg
Flucloxacillin	6–12g
Fosfomycin*	6–24g
Fusidinsäure*	1,5–2g
Linezolid	1,2–1,8g
Rifampicin*	0,45–0,6g
Teicoplanin	12mg/kg
Vancomycin	30mg/kg
* nur in Kombination	
Antimykotika	
Amphotericin B	1–1,5mg/kg
Anidulafungin*	LD 200mg, anschl. 100mg
Caspofungin*	LD 70, anschl. 50–70mg
Fluconazol	10mg/kg
Voriconazol*	LD 12mg/kg anschl. 8mg/kg
* LD = „loading dose“ am Tag 1	

6. Antimikrobielle Therapie von HAP/VAP

Tabellen 7 und 8 zeigen Therapieschemata für die nosokomiale Pneumonie bzw. bestimmte Risikokeime auf.

6.1 „Normaler“ Intensivpatient

Grundsätzlich unterscheiden sich Erregerspektrum und Resistenzsituation nicht von den im Punkt 5 angeführten Fakten. Ist der Patient nicht antibiotisch vorbehandelt und hat nicht aspiriert, so kann eine empirische Initialtherapie mit einem Cephalosporin II/III oder Aminopenicillin plus Betalaktamaseinhibitor (Ampicillin/Sulbactam ist wegen der deutlich geringeren Hepatotoxizität vorzuziehen) erfolgen. Wenn sich trotz perioperativer Prophylaxe eine VAP entwickelt, sollte man empirisch mit einem breiter wirksamen Antibiotikum, wie einem Carbapenem, beginnen.

Bei hoher MRSA-Rate bzw. bei hohem Risiko für eine MRSA-Infektion sollte ein MRSA-wirksames Antibiotikum dazugegeben werden. Als MRSA-Antibiotika kommen prinzipiell Glykopeptide, Fusidinsäure, Linezolid und eingeschränkt Daptomycin sowie Tigecyclin oder Rifampicin bzw. Fosfomycin als Kombinationspartner infrage. Daptomycin wird durch den Surfactant der Lunge abgebaut und kann daher nicht in der Pneumonietherapie eingesetzt werden. Für Tigecyclin fehlen noch entsprechende Studien, wesentlich für eine erfolgreiche Therapie dürfte eine ausreichend hohe Dosierung sein. Bei Fusidinsäure können unter Therapie Resistenzen auftreten, weshalb eine Kombination empfehlenswert ist. In letzter Zeit ist die Bedeutung von Vancomycin infrage gestellt worden, da es bei hoher Keimlast (Inokulum) zum Auftreten von Therapieversagern kommt. Einen Therapiealgorithmus zeigt Abbildung 4.

6.2 Transplantiertes Patient

Bei den Pneumonieerregern bei Transplantatempfängern ist zwischen früher (≤ 30 Tage nach Transplantation) und später (> 30 Tage) Pneumonie zu unterscheiden (Tab. 9).

Für die Therapie der Pneumonie beim transplantierten Patienten existieren keine allgemein gültigen Standards; sie ist abhängig vom lokalen Erregerspektrum, von der Resistenzsituation, dem transplantierten Organ, der Immunsuppression, dem klinischen Bild, der radiologischen Präsentation, der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und der individuellen Patientensituation. Die empirische Initialtherapie entspricht etwa jener bei neutropenischem Fieber mit unklarem Fokus. Infrage kommt eine Monotherapie mit einem Cephalosporin der vierten Generation, Piperacillin/Tazobactam oder einem Carbapenem. Bei Verdacht auf Legionelleninfektion kann eine Kombination eines Betalaktams mit einem Chinolon

sinnvoll sein. Die Kombination mit einem Aminoglykosid wird meist nicht empfohlen, da es keine ausreichenden Konzentrationen im Lungengewebe erzielt. Hingegen kann die Kombination mit Fosfomycin – eine entsprechende Empfindlichkeit vorausgesetzt – v.a. bei abszedierenden Infektionen der Lunge von Vorteil sein. Transplantierte Patienten leiden häufiger an Infektionen mit multiresistenten Erregern oder Selektionskeimen (wie z.B. MRSA, ESBL, A. baumannii, MR-Pseudomonas spp.). Eine Erweiterung der empirischen Therapie auf diese Erreger hängt vom lokalen Keimspektrum und v.a. von der individuellen Patientendisposition (Vorbefunde, klinisches Bild, bisherige Therapien) ab. Unklare Lungenrundherde bedürfen einer frühzeitigen invasiven Diagnostik, v.a. zum Ausschluss bzw. der Verifizierung von invasiven Schimmelpilzinfektionen. Wesentliche weitere Differenzialdiagnosen bei Pneumonien bei Transplantierten sind Virusinfektionen (CMV, HSV), Pneumocystis-jirovecii-Infektionen (Prophylaxe?), Tuberkulose, aber auch nichtinfektiöse Ursachen wie die toxische Alveolitis.

6.3 Neutropenischer Patient

Das neutropenische Fieber ist definiert durch eine Temperatur $> 38^\circ\text{C}$ bei einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter $500/\mu\text{l}$. Eine multizentrische Studie mit 243 Patienten mit febriler Neutropenie [38] zeigte, dass 40% der febrilen Episoden durch grampositive, 41% durch gramnegative Erreger verursacht waren, die restlichen 19% waren polymikrobiell bedingt. Pneumonien treten bei Neutropenie nach Induktionstherapie einer akuten myeloischen Leukämie etwa bei jedem fünften Patienten auf, wie Daten aus dem AKH Wien zeigen.

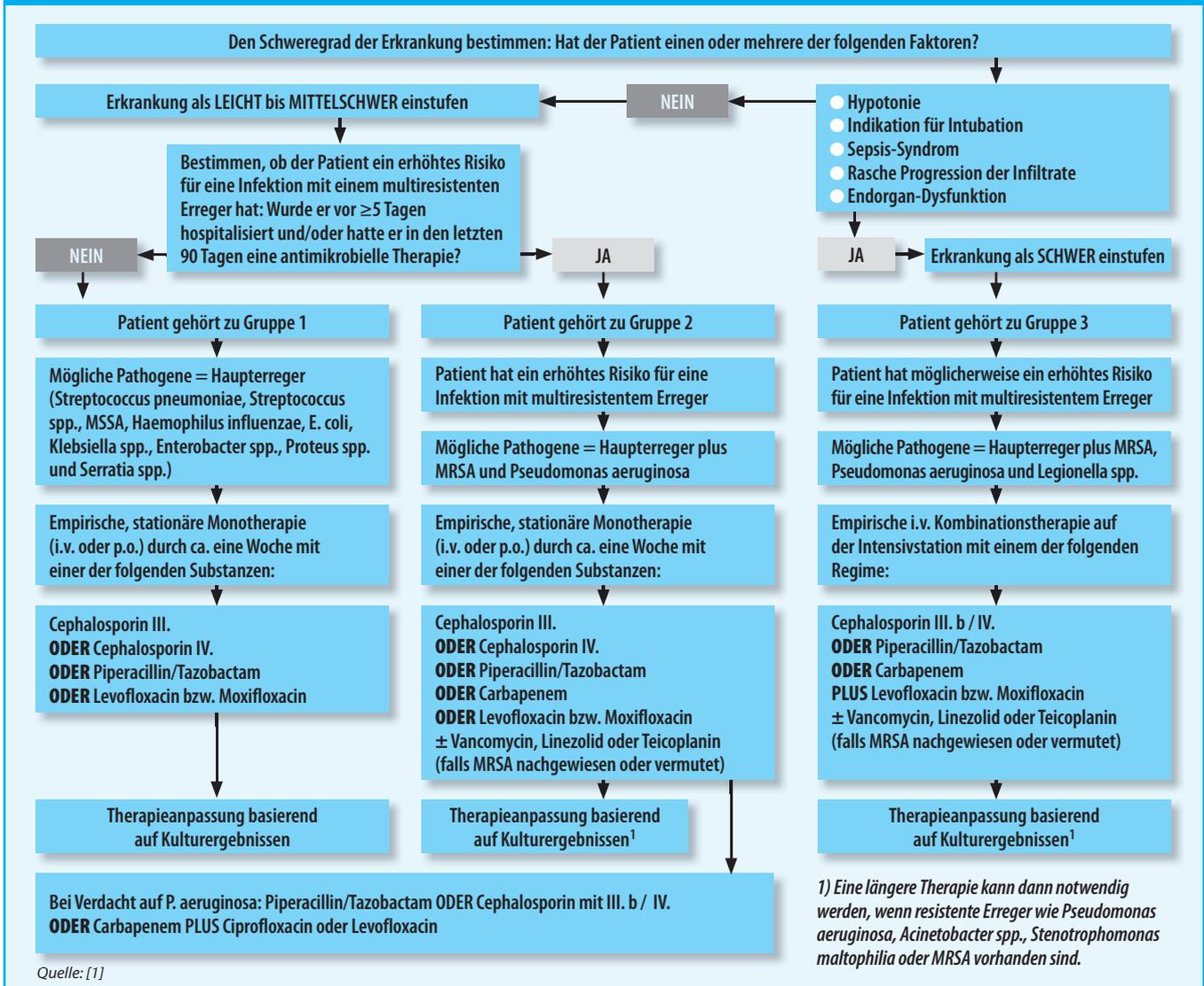
Die initiale antimikrobielle Therapie wird hier besonders breit sein müssen (z.B. Piperacillin/Tazobactam, Cefepim, Cefpirom, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Doripenem), womit Problemkeime wie Pseudomonas aeruginosa (muss immer

Tab. 8: Therapie der nosokomialen Pneumonie bei Risiko für

MRSA	Linezolid, Vancomycin, Teicoplanin, Tigecyclin
Pseudomonas	Piperacillin/Tazobactam, (Dori-, Imi-, Mero-)Penem, Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom
ESBL	Penem, Tigecyclin
Legionellen	Levo-, Moxifloxacin

Quelle: C. Wenisch

Abb. 4: Therapiealgorithmus für HAP/VAP



im Spektrum der Initialtherapie enthalten sein), Klebsiellen, E. coli, Streptokokken, Staphylokokken und Enterokokken abgedeckt werden. Eine Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden kann beim neutropenischen Patienten ebenfalls überlegt werden, obgleich Metaanalysen keinen Benefit einer Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie zeigen.

7. Pilzinfektionen

7.1 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine nosokomiale Pilzinfektion ist eine frühe und adäquate Diagnostik von entscheidender Bedeutung. Für die Diagnostik von Candida-Infektionen stellt die Blutkultur

den Goldstandard dar, wobei maximal drei Blutkulturen pro Tag abzunehmen sind (Sensitivität 63–75%).

Serologische Diagnosemethoden dienen zur Unterstützung. Einer Kultur aus unsterilem Material (BAL, TS) kommt bei Candida-Infektionen keine Bedeutung zu. Für therapeutische Belange ist die Differenzierung des Kulturmaterials in C. albicans und C. non-albicans zu empfehlen.

Eine Aspergillose kann bei negativer BAL-Kultur nicht ausgeschlossen werden, da hier die Sensitivität des kulturellen Nachweises nur zwischen 23 und 45% liegt. Zur Erregersicherung oder Abgrenzung von Lungeninfiltraten dient die CT-gesteuerte Gewebebiopsie oder die Bronchoskopie mit einer bronchoalveolären Lavage.

7.2 Therapie

Die Auswahl eines Antimykotikums ist abhängig vom Therapieansatz (empirische Therapie oder Therapie bei mikrobiologisch dokumentierter Infektion), von der Spezies und der lokalen Epidemiologie, der Grund- bzw. Begleiterkrankung des Patienten, der klinischen Präsentation, vom Nebenwirkungs- und Interaktionsprofil der Antimykotika und der antifungalen Vortherapie des Patienten.

Liegt eine Candida-Infektion vor, kann bei Fehlen einer Neutropenie und einer vorausgegangenen Azol-Prophylaxe mit Fluconazol (10–12mg/kg/die) oder Amphotericin B bzw. dessen lipidassoziierten Derivaten behandelt werden. Bei Infektion mit *Candida glabrata* oder *C. krusei* sollten Echinocandine Verwendung finden. Hat eine Azol-Prophylaxe stattgefunden, so kommen Echinocandine oder Amphotericin B bzw. lipidassoziierte Derivate zum Einsatz. Auch bei Neutropenie (nur Caspofungin), schwerer Sepsis und septischem Schock wird mit Echinocandinen oder Amphotericin B bzw. seinen Derivaten behandelt.

Besteht eine invasive Aspergillose, so erfolgt bei gesicherter oder wahrscheinlicher Infektion die antimykotische Therapie mit Voriconazol (4mg/kg/die alle 12h) oder Amphotericin B in Lipidformulierungen (3–5mg/kg/die). Besteht gegen diese Substanzen Resistenz oder sind sie unverträglich, so können Caspofungin, Posaconazol oder Amphotericin-B-Verbindungen Verwendung finden.

8. Inhalative Antiinfektiva bei Pneumonie

Für eine Therapie der HAP/VAP mittels Applikation von Antiinfektiva über den Respirationstrakt (Inhalation bzw. intratrachealer Instillation) gibt es nur sehr limitierte Daten. Studien existieren vor allem zu Aminoglykosiden, Polymyxinen und Amphotericin B [39]. Die ATS-Guidelines aus dem Jahr 2005 kommen zu dem Schluss, dass inhalative Antiinfektiva im Allgemeinen kaum eine Rolle bei der Therapie der HAP/VAP spielen, jedoch bei Patienten, die auf systemische Therapie nicht ansprechen, als Zusatztherapie eingesetzt werden können [2] – dies besonders dann, wenn eine Infektion mit multi-resistenten, gramnegativen Erregern vorliegt [40]. Es handelt sich jedoch hier nur um eine Level-III-Empfehlung, weitere

Studien werden gefordert. Auch ein Konsensus mehrerer europäischer Fachgesellschaften aus 2009 [41] sagt aus, dass eine inhalative Antibiotikaapplikation für HAP/VAP als Last-Line-Therapie, z.B. bei Infektionen mit gramnegativen Enterobakterien oder multiresistentem *Pseudomonas aeruginosa*, anzusehen ist. Für Tobramycin gibt es eine eigene Darreichungsform für die Inhalation, Colistin wird per inhalationem gut vertragen. Beide Substanzen kommen vor allem bei Patienten mit zystischer Fibrose bzw. bei St.-p.-Lungentransplantation zum Einsatz. Amphotericin B wird bei Patienten nach Knochenmarkstransplantation inhalativ zur Prophylaxe bzw. Therapie einer Aspergillose eingesetzt. Eine rezente Studie mit liposomalen Amphotericin B konnte zeigen, dass diese Darreichungsform auch inhalativ besser vertragen wird als das klassische Amphotericin B.

9. VAP-Prophylaxe beim Intensivpatienten

Hinsichtlich der VAP-Prophylaxe existieren teilweise heterogene Empfehlungen unterschiedlicher Fachgesellschaften, die 2007 in einem vergleichenden Review analysiert wurden [42]. Nicht kontroverse Empfehlungen sind: orale Intubation anstelle von nasaler (Letztere wird aber kaum mehr längerfristig verwendet), optimaler Cuff-Druck, Vermeidung von Reintubation, Barrieremaßnahmen, Hochlagerung des

Tab. 9: Erregerspektrum bei Pneumonie nach Transplantation

Frühe Pneumonie (<30d)	Späte Pneumonie (>30d)
Häufige Erreger	
Gramnegative Enterobakterien	Haemophilus influenzae
Staphylococcus aureus	Pneumokokken
Seltene Erreger	
Aspergillus spp.	Aspergillus
Herpes-simplex-Virus	Coccidioides immitis
Legionellen	gramnegative Enterobakterien
Toxoplasma gondii	Histoplasma capsulatum
	Legionellen
	Mykobakterien
	Nocardien
	Paramyxoviren
	Pneumocystis jiroveci
	Staphylococcus aureus
Varizella-zoster-Virus	
	Zytomegalievirus

Quelle: Mandell et al., „Principles and Practice of Infectious Diseases“, Elsevier, 2005

Oberkörpers (30–45°) und Vermeidung von tiefer Sedierung und paralytischer Medikation.

Nicht empfohlen werden Früh-Tracheotomie, respiratorische Filter, routinemäßiger Wechsel von Ventilatorschläuchen oder die präventive Verwendung von intravenösen Antibiotika. Noch kontroversiell gesehen werden Maßnahmen wie die subglottische Sekret Drainage, die nicht invasive Ventilation, geschlossene tracheale Saugsysteme, postpylorische anstelle von gastrischer Ernährung, selektive Dekontamination des

Gastrointestinaltrakts und die Verwendung von Sucralfat anstelle von Ranitidin. Die orale Dekontamination mit Chlorhexidin dürfte ebenfalls sinnvoll sein [43, 44]. Eine sehr rezente Arbeit zeigte, dass eine Spülung mit Kochsalzlösung vor der trachealen Absaugung die Inzidenz von VAP reduziert [45]. Eine kontinuierliche laterale Rotationstherapie (CLRT) kann die HAP/VAP-Inzidenz reduzieren und möglicherweise zu einer Verkürzung von Beatmungs- und Aufenthaltsdauer führen [46]. ■

Literatur 1. Rotstein C et al. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(1):19-53 2. Keine Autoren angegeben. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):388-416 3. Alvarez-Lerma F. *Intensive Care Med* 1996;22(5):387-394 4. Ibrahim EH et al. *Chest* 2000;118(1):146-155 5. Leibovici L et al. *J Intern Med* 1998;244(5):379-386 6. Luna CM et al. *Chest* 1997;111(3):676-685 7. Rello J et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):196-200 8. Harbarth S et al. *Am J Med* 2003;115(7):529-535 9. Kollef MH, Ward S. *Chest* 1998;113(2):412-420 10. Iregui M et al. *Chest* 2002;122(1):262-268 11. Bodey GP et al. *Arch Intern Med* 1985;145(9):1621-1629 12. Fowler RA et al. *Chest* 2003;123(3):835-844 13. Hanes SD et al. *Clin Infect Dis* 2002;35(3):228-235 14. MacArthur RD et al. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):284-288 15. Gonzalez C et al. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1171-1177 16. Kumar A et al. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589-1596 17. Singh N et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-511 18. Müller M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(5):1441-1453 19. Zeitlinger MA et al. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(5):876-880 20. Bergogne-Berezin E. *Pulm Pharmacol* 1995;8(2-3):65-81 21. Barcia-Macay M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):841-851 22. Cazzola M et al. *Am J Respir Med* 2002;1(4):261-272 23. Hutschala D et al. *Intensive Care Med* 2008;34(10):1827-1834 24. Rodvold KA et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(6):1399-1402 25. Zeitlinger M et al.

AAPS J 2005;7(3):E600-608 26. Herkner H et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):273-276 27. Hutschala D et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12):5107-5111 28. Tomaselli F et al. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(6):620-624 29. Boselli E et al. *Crit Care Med* 2008;36(5):1500-1506 30. Tomaselli F et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2228-2232 31. Pea F, Viale P. *Clin Infect Dis* 2006;42(12):1764-1771 32. Brunner M et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(10):3850-3857 33. Anand N, Kollef MH. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30(1):3-9 34. Fujitani S und Yu VL: A new category--healthcare-associated pneumonia: a good idea, but problems with its execution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(10):627-631 35. Carratala J et al. *Arch Intern Med* 2007;167(13):1393-1399 36. Kollef MH et al. *Chest* 2005;128(6):3854-3862 37. Micek ST et al. *Chemother* 2007;51(10):3568-3573 38. Sigurdardottir Ket al. *Scand J Infect Dis* 2005;37(6-7):455-464 39. Wood GC, Swanson JM. *Drugs* 2007;67(6):903-914 40. Hamer DH. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):328-330 41. Torres A et al. *Intensive Care Med* 2009;35(1):9-29 42. Lorente L et al. *Eur Respir J* 2007;30(6):1193-1207 43. Muscedere J et al. *J Crit Care* 2008;23(1):126-137 44. Koeman M et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1348-1355 45. Caruso P et al. *Crit Care Med* 2009;37(1):32-38 46. Delaney A et al. *Crit Care* 2006;10(3):R70

Mit freundlicher Unterstützung von



JANSSEN-CILAG



MSD



IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oak.at; Chefredaktion: Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung: ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich: Vorsitz:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Madl; **Teilnehmer:** Univ.-Doz. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Heinz Burgmann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder, Prim. Univ.-Prof. Dr. Christoph Hörmann, Prim. Univ.-Prof. Dr. Udo Illievich, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, Univ.-Prof. Dr. Walter Plöchl, Univ.-Prof. Dr. Wolfgang R. Sperr, Univ.-Prof. Dr. Thomas Staudinger, Univ.-Prof. Dr. Edda Tschernko, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch; **Layout und DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; Titelbild: Mauritius Images; **Auflage:** 14.200 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH; Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Grünenthal, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sanofi-Aventis