



AWMF-Register Nr.	020/013	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Leitlinienreport zum Update der S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP)
(federführende Fachgesellschaft)

und

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V.
(DGIIN)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V.
(DRG)

Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)

Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)

Deutsche Sepsis Hilfe e.V. (DSH)

1. Inhalt

1.	Inhalt.....	2
2.	Informationen zu diesem Leitlinienreport	6
2.1.	Autoren.....	6
2.2.	Herausgeber und federführende Fachgesellschaft.....	6
2.3.	Kontakt	6
2.4.	Zitierweise des Leitlinienreports	6
2.5.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	6
2.6.	Schlüsselwörter	7
2.7.	Geltungsbereich und Zweck	7
2.8.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen.....	7
3.	Methodisches Vorgehen	12
3.1.	Recherche und Auswahl wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung).....	12
3.1.1.	Festlegung von relevanten Fragestellungen	12
3.1.2.	Systematische Suche	13
3.1.3.	Screenen.....	13
3.2.	Bewertung der methodischen Qualität.....	14
3.2.1.	Evidenzbasierte Leitlinien.....	14
3.2.2.	Systematische Übersichten	15
3.2.3.	Randomisierte kontrollierte Studien.....	15
3.2.4.	Nichtrandomisierte Kohortenstudien	16
3.3.	Evidenztabelle	16
3.4.	Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse mit GRADE.....	17
3.5.	Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	18
3.5.1.	Festlegung des Empfehlungsgrades	19
3.5.2.	Feststellung der Konsensstärke.....	19
3.6.	Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	19
3.7.	Redaktionelle Unabhängigkeit	20
3.8.	Verbreitung und Implementierung	20
3.9.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	21
4.	Verzeichnisse.....	22
4.1.	Abbildungsverzeichnis.....	22
4.2.	Tabellenverzeichnis	24

4.3.	Abkürzungsverzeichnis.....	29
5.	Anlagen.....	31
5.1.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	31
5.2.	Schlüsselfragen im PICO-Format	58
5.2.1.	Fragestellung 1	58
5.2.2.	Fragestellung 2	58
5.2.3.	Fragestellung 3	58
5.2.4.	Fragestellung 4	59
5.2.5.	Fragestellung 5	59
5.2.6.	Fragestellung 6	59
5.2.7.	Fragestellung 7	60
5.2.8.	Fragestellung 8	60
5.2.9.	Fragestellung 9	61
5.2.10.	Fragestellung 10	61
5.2.11.	Fragestellung 11	62
5.3.	Auswahl evidenzbasierter Leitlinien.....	63
5.4.	Studienauswahl	64
5.4.1.	Fragestellung 1	64
5.4.2.	Fragestellung 2	65
5.4.3.	Fragestellung 3	66
5.4.4.	Fragestellung 4	67
5.4.5.	Fragestellung 5	69
5.4.6.	Fragestellung 6	70
5.4.7.	Fragestellung 7	71
5.4.8.	Fragestellung 8	72
5.4.9.	Fragestellung 9	73
5.4.10.	Fragestellung 10	74
5.4.11.	Fragestellung 11	75
5.5.	Bewertung der methodischen Qualität.....	77
5.5.1.	Fragestellung 1	77
5.5.2.	Fragestellung 2	79
5.5.3.	Fragestellung 3	81
5.5.4.	Fragestellung 4	82
5.5.5.	Fragestellung 5	84
5.5.6.	Fragestellung 6	86

5.5.7.	Fragestellung 7	87
5.5.8.	Fragestellung 8	88
5.5.9.	Fragestellung 9	89
5.5.10.	Fragestellung 10	91
5.5.11.	Fragestellung 11	93
5.5.12.	Bewertung von evidenzbasierten Leitlinien	93
5.6.	Evidenztabellen	95
5.6.1.	Fragestellung 1	95
5.6.2.	Fragestellung 2	120
5.6.3.	Fragestellung 3	124
5.6.4.	Fragestellung 4	132
5.6.5.	Fragestellung 5	151
5.6.6.	Fragestellung 6	174
5.6.7.	Fragestellung 7	180
5.6.8.	Fragestellung 8	189
5.6.9.	Fragestellung 9	193
5.6.10.	Fragestellung 10	209
5.6.11.	Fragestellung 11	227
5.7.	Evidenzprofil mit GRADE	232
5.7.1.	Fragestellung 1	232
5.7.2.	Fragestellung 2	241
5.7.3.	Fragestellung 3	243
5.7.4.	Fragestellung 4	248
5.7.5.	Fragestellung 5	255
5.7.6.	Fragestellung 6	261
5.7.7.	Fragestellung 7	264
5.7.8.	Fragestellung 8	267
5.7.9.	Fragestellung 9	269
5.7.10.	Fragestellung 10	274
5.7.11.	Fragestellung 11	279
5.8.	Recherchestrategien	281
5.8.1.	Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien.....	281
5.8.2.	Recherche nach aggregierter Evidenz	281
5.8.3.	Themenspezifische Recherchen	283
5.9.	Liste der eingeschlossenen Arbeiten.....	294

5.9.1.	Fragestellung 1	294
5.9.2.	Fragestellung 2	324
5.9.3.	Fragestellung 3	325
5.9.4.	Fragestellung 4	328
5.9.5.	Fragestellung 5	347
5.9.6.	Fragestellung 6	352
5.9.7.	Fragestellung 7	354
5.9.8.	Fragestellung 8	359
5.9.9.	Fragestellung 9	360
5.9.10.	Fragestellung 10	361
5.9.11.	Fragestellung 11	366
5.9.12.	Evidenzbasierte Leitlinien.....	367
5.10.	Liste der ausgeschlossenen Arbeiten	368
5.10.1.	Fragestellung 1	368
5.10.2.	Fragestellung 2	369
5.10.3.	Fragestellung 3	370
5.10.4.	Fragestellung 4	371
5.10.5.	Fragestellung 5	373
5.10.6.	Fragestellung 6	375
5.10.7.	Fragestellung 7	376
5.10.8.	Fragestellung 8	378
5.10.9.	Fragestellung 9	379
5.10.10.	Fragestellung 10	381
5.10.11.	Fragestellung 11	383
5.10.12.	Evidenzbasierte Leitlinien.....	384
6.	Literatur.....	387

2. Informationen zu diesem Leitlinienreport

2.1. Autoren

apl. Prof. Dr. Susanne Unverzagt, PD Dr. med. Jessica Rademacher

2.2. Herausgeber und federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) Es erfolgte eine formale Sichtung durch das IMWi der AWMF entsprechend des AWMF-Regelwerkes. Die Vorgabe der Inhalte erfolgte durch die Autoren und die beteiligten Fachgesellschaften.

2.3. Kontakt

PD Dr. med. Jessica Rademacher

Klinik für Pneumologie und Infektiologie

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Straße 1

30625 Hannover

+49 511 532 9735

E-Mail: rademacher.jessica@mh-hannover.de

2.4. Zitierweise des Leitlinienreports

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP): Update der S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie (HAP-S3-Leitlinie). Leitlinienreport 3. Version 2024. Verfügbar unter:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/020-013.html>. Zugriff am (Datum).

2.5. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zum Update der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie, der in den Jahren 2022 bis 2023 erstellt und 2024 genehmigt wurde.

Neben der Langversion wurden folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie erstellt:

- Kurzversion der Leitlinie in deutscher und englischer Sprache mit einer übersichtlicheren Darstellung aller abgestimmten Empfehlungen und Statements sowie der wesentlichen Tabellen.
- Leitlinienreport mit einer detaillierteren Darstellung des methodischen Vorgehens bei der Erstellung der Leitlinie sowie der Methodik, mit der Bewertung möglicher Interessenkonflikte und der zusammenfassenden Tabelle der Interessenerklärungen und mit den Ergebnissen der systematischen Evidenzrecherche einschließlich der erstellten Evidenztabellen
- Empfehlung zur richtigen Inhalation von Antibiotika auf der Intensivstation

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über folgende Seiten zugänglich:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-013>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (Kurzversion auf englischer Sprache)

2.6. Schlüsselwörter

Deutsch: Pneumonie, nosokomial, Leitlinie, Antibiotikaresistenz

Keywords (Englisch): pneumonia, hospital-acquired, guideline, antibiotic resistance

2.7. Geltungsbereich und Zweck

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas: Es handelt sich um ein Update der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie.

- **Zielorientierung der Leitlinie:** Dieses Update umfasst neue Empfehlungen zur mykologischen Diagnostik und Therapie. Das Kapitel „prolongierte Infusionsdauer von Betalaktam-Antibiotika“ wurde überarbeitet sowie ein Kapitel zu Antibiotic Stewardship ergänzt. Die Antiinfektiva und die Erreger werden nicht mehr ausführlich dargestellt, die entsprechenden Kapitel sind entfallen. Dafür wurde eine Tabelle aller in der Therapie der nosokomialen Pneumonie wichtigen Antiinfektiva zusammengestellt. Die Leitlinie hat eine Neuerung in Bezug auf die Therapie. Eine Kombinationstherapie ist nur noch beim septischen Schock und in speziellen Situationen empfohlen. Ein neues Flowchart zur Therapie veranschaulicht die Empfehlung zum Vorgehen bei HAP. Die in den letzten Jahren neu zugelassenen Reserveantibiotika wurden ebenfalls in das Update aufgenommen. Die Leitliniengruppe hat auf Empfehlungen zur Prävention der nosokomialen Pneumonie bewusst verzichtet und verweist diesbezüglich auf die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut.
- **Zielpopulation:** Erwachsene Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie
- **Versorgungsbereich:** Normalstation, Überwachungsstation, Intensivstation
- **Anwenderzielgruppe/Adressat:innen:** Die Leitlinie richtet sich an folgende im Krankenhaus tätigen Ärzte, die mit der Diagnostik und Therapie nosokomialer Pneumonien konfrontiert sind. Hierzu gehören insbesondere Ärzte der Fachgebiete Anästhesiologie, Chirurgie, Innere Medizin, Pneumologie, Intensivmedizin, Klinische Infektiologie, Klinische Mikrobiologie und Hygiene, Radiologie und Virologie. Sie dient zur Information aber auch für Ärzte anderer Fachgebiete, die Patienten mit nosokomialen Infektionen betreuen.
Personen, Organisationen, Kostenträger sowie medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände, die direkt oder indirekt mit diesem Thema in Verbindung stehen, kann zur Beurteilungsgrundlage für Rechtsstreitfälle und Qualitätsmanagement benutzt werden

2.8. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe:** An der Leitliniengruppe waren über die Vertreter verschiedener Fachgesellschaften (s. Tabelle 1) alle an der Versorgung beteiligten Berufsgruppen (Pneumologen, Internisten, Intensivmediziner, Infektiologen, Mikrobiologen, Hygieniker, Virologen, Chirurgen und Radiologen) sowie Patientenvertreter beteiligt. Das Robert Koch-Institut war aus mangelnden Ressourcen

nicht direkt beteiligt, über die Kommission ART (Antiinfektiva, Resistenz und Therapie) erfolgte eine Kommentierung der Leitlinie.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (Federführende Fachgesellschaft)	<u>PD Dr. med. Jessica Rademacher</u> <u>(Koordination und wissenschaftliche Leitung)</u> Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover	01.08.2022 bis 31.12.2023
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)	<u>Prof. Dr. med. Tobias Welte</u> <u>(Stellvertretende Leitung)</u> Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (Federführende Fachgesellschaft)	<u>Prof. Dr. med. Martin Kolditz</u> Fachabteilung für Pneumologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der technischen Universität Dresden, Dresden	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<u>Prof. Dr. med. Gernot Rohde</u> Medizinische Klinik I Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<u>PD Dr. med. Bernhard Schaaf</u> Medizinische Klinik für Pneumologie, Infektiologie und internistische Intensivmedizin, Klinikum Dortmund, Dortmund	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<u>Prof. Dr. med. Santiago Ewig</u> Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Evangelisches Krankenhaus Herne- Eickel und Augusta-Krankenanstalt Bochum, Herne-Eickel und Bochum	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin e.V. (DGAI)	<u>Dr. med. Martina Gaßner</u> (Stellvertreterin für Frau Prof. Dr. med Spies) Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Charité Campus Virchow-Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin	01.08.2022 bis 31.12.2023

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
	<p><i>Prof. Dr. med. Maria Deja</i></p> <p>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Sektion Interdisziplinäre Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Universitätsklinikum Lübeck, Lübeck</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<p><i>Prof. Dr. med. Herwig Gerlach</i></p> <p>Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<p><i>Prof. Dr. med. Irit Nachtigall</i></p> <p>Ressort für Infektiologie und Antibiotic Stewardship Helios Region Ost, Helios Klinikum Berlin-Buch und Fachbereich Krankenhaushygiene, Helios Klinikum Bad Saarow, Berlin und Bad Saarow</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)	<p><i>Dr. med. Dierk Schreiter</i></p> <p>Klinik für Intensivmedizin, Helios Park-Klinikum Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Leipzig</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM)	<p><i>Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Marianne Abele-Horn</i></p> <p>Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Würzburg</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<p><i>Prof. Dr. med. Peter-Michael Rath</i></p> <p>Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI)	<p><i>Dr. med. Evelyn Kramme</i></p> <p>Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie, Campus Universitätsklinikum Lübeck, Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<p><i>Prof. Dr. med. Mathias Pletz</i></p> <p>Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsmedizin Jena, Jena</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V. (DGIIN)	<p><i>Prof. Dr. med. Stefan Kluge</i></p> <p>Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</p>	01.08.2022 bis 31.12.2023

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	<i>Prof. Dr. med. Hans Schweisfurth</i> Pulmologisches Forschungsinstitut - Institute for Pulmonary Research (IPR), Cottbus	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>PD Dr. med. Stefan Hagel</i> Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Universitätsmedizin Jena, Jena	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Röntgengesellschaft e.V., Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)	<i>Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel</i> Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>PD Dr. med. Hilmar Kühl</i> Klinik für Radiologie, St. Bernhard-Hospital Kamp-Lintford GmbH, Kamp-Lintfort	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)	<i>Prof. Dr. med. Markus A. Weigand</i> Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Prof. Dr. med. Christine Geffers</i> Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin	01.08.2022 bis 31.12.2023
Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)	<i>Prof. Dr. med. Marcus Panning</i> Institut für Virologie, Department für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg	01.08.2022 bis 31.12.2023
Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG)	<i>Prof. Dr. med. Sören Gatermann</i> Abteilung für Medizinische Mikrobiologie, Institut für Hygiene und Mikrobiologie und Nationales Referenzzentrum für gramnegative Krankenhauserreger, Ruhr- Universität Bochum, Bochum	01.08.2022 bis 31.12.2023
	<i>Dr. med. Béatrice Grabein</i> Klinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, LMU Klinikum, München	01.08.2022 bis 31.12.2023
Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. (DSH)	<i>Prof. Dr. med. Frank Brunkhorst</i> Zentrum für klinische Studien (ZKS)	01.08.2022 bis 31.12.2023

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger und beteiligte Experten	Zeitraum
	Universitätsklinikum Jena, Jena	
Netzwerk chronisch pulmonale Aspergillose (CPAnet)	<i>Prof. Dr. med. Helmut J. F. Salzer</i> Klinische Abteilung für Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin 4 – Pneumologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz	01.08.2022 bis 31.12.2023

3. Methodisches Vorgehen

3.1. Recherche und Auswahl wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.1.1. Festlegung von relevanten Fragestellungen

Insgesamt wurden 11 Fragestellungen zu dem Themenbereich nosokomiale Pneumonie formuliert. Für die Leitlinie erfolgte eine systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Belege für folgende 6 klinisch relevanten Fragestellungen der Themenbereiche Adhärenz und Lebendspende:

1. Führt bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein Antibiotic Stewardship (ABS)-Programm zu einer geringeren Sterblichkeit, Therapiedauer, Liegezeit und Verordnung von Breitspektrum-Antibiotika im Vergleich zur Kontrollbehandlung ohne ABS?
2. Führt bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Herpes-Simplex-Virus (HSV)-Nachweis in der bronchoalveolären Lavage (BAL), die auf eine Antibiotika-Therapie nicht ansprechen eine Aciclovir Therapie zu einer geringeren Sterblichkeit und Liegezeit im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Standardtherapie?
3. Führt bei Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie auf der Intensivstation eine zusätzliche inhalative Antibiotika-Therapie zu einer geringeren Sterblichkeit, Verweil- und Beatmungsdauer und höheren Eradikationsrate im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Standardtherapie?
4. Führt bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und MRE-Risiko eine initiale empirische Kombinationstherapie aus zwei Antibiotika zu einer geringeren Sterblichkeit, Therapiedauer, Liege-, ITS- und Beatmungsdauer im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Monotherapie?
5. Führt bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Deeskalation von einer initialen Kombinations- auf eine Monotherapie bei klinischem Ansprechen zu einer geringeren Sterblichkeit, Liege- und Beatmungsdauer, Antibiotika-Tagen, rekurrenten Infektionen und Auftreten von akutem Nierenversagen sowie einer verbesserten Selektion multiresistenter Erreger im Vergleich zur Beibehaltung der initial gegebenen Therapie?
Führt bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Therapie-Anpassung (Deeskalation) entsprechend des mikrobiologischen Ergebnisses zu einer geringeren Sterblichkeit, Liege- und Beatmungsdauer, Antibiotika-Tagen, rekurrenten Infektionen und Auftreten von akutem Nierenversagen sowie einer verbesserten Selektion multiresistenter Erreger im Vergleich zur Beibehaltung der initial gegebenen Therapie?
6. Führt bei klinisch stabilen Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Therapiedauer von 7-9 Tagen zu einer geringeren Sterblichkeit, Liegedauer, Relaps-Rate und erhöhter Selektion multiresistenter Erreger sowie klinischer Heilung im Vergleich zu einer Therapiedauer von 10-14 Tagen?
7. Führt bei bestimmten Patientengruppen (Sepsis, erhöhter GFR, resistente Erreger) und nosokomialer Pneumonie eine prolongierte Betalaktam-Therapie zu einer geringeren Sterblichkeit, Nebenwirkungen und antibiotikaresistenten Bakterien sowie einer verbesserten klinischen Heilung im Vergleich zu einer intermittierenden Betalaktam-Therapie?

8. Führt bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie die bronchoskopische Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret zu einer geringeren Antibiotika-Anwendung (z.B. Tage mit AB), geringeren Sterblichkeit, weniger Beatmungstagen und einer erhöhten Rate an adäquaten Therapien im Vergleich zu einer Diagnostik im Trachealsekret?
9. Führt bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine PCT-basierte Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardbehandlung ohne PCT zu einer Reduktion der Behandlungszeit mit Antibiotika, der Sterblichkeit und Behandlungsdauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus im Vergleich zur Standardtherapie?
10. Führt bei nicht-neutropenen Patienten mit beatmeten auf der Intensivstation eine Diagnostik auf Aspergillen aufgrund der frühzeitig verabreichten adäquaten Antimykotika-Therapie mit einer geringeren Sterblichkeit im Vergleich zur Standarddiagnostik?
11. Führt bei beatmeten Patienten mit Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie eine Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik mit einer geringeren Sterblichkeit, Dauer der Antibiotika-Therapie und Zeit bis zur Deeskalation im Vergleich zur Standarddiagnostik?

Die daraus abgeleiteten PICO-Fragen sind mitsamt den priorisierten Endpunkten und dem Studiendesign in Tabelle 7 bis Tabelle 18 unter 5.2 in den Anlagen dieses Berichtes zusammengefasst.

3.1.2. Systematische Suche

Es erfolgte eine systematische Suche zu evidenzbasierten Leitlinien und aggregierter Evidenz und für den gesamten Themenbereich nosokomiale Pneumonie in fünf elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid)), der Cochrane Library und CENTRAL, der Homepage des IQWiG, nach HTA-Berichten und in Epistemonikos). Zusätzlich erfolgte eine themenspezifische Suche für die unter 3.1.1 genannten Fragestellungen in Medline (Ovid) und CENTRAL (Fragestellungen 1-7) oder Epistemonikos (Fragestellungen 8-11) auf der Grundlage der unter 5.2 genannten PICO-Fragen und Beispielstudien aus den Gruppen.

Dazu wurden Suchstrategien für die Suche nach evidenzbasierten Leitlinien, aggregierter Evidenz und ergänzenden Primärstudien ausgearbeitet. Die Suchzeiträume umfassen den Zeitraum, September 2022 (Suche nach evidenzbasierten Leitlinien – siehe 5.8.1), bis August 2022 bzw. März 2023 (Suche nach aggregierter Evidenz – siehe 5.8.2) und September 2022 bis August 2023 (themenspezifische Recherche – siehe 5.8.3).

3.1.3. Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden von Frau Unverzagt auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent. Die Auswahlkriterien zur Zielpopulation, Studiendesign, Vergleiche und Endpunkte) wurden mit der Leitliniengruppe abgestimmt und in Tabelle 7 bis Tabelle 18 zusammengefasst. Es wurden ausschließlich in englischer oder deutscher Sprache publizierte Studien ohne Zeiteinschränkung eingeschlossen.

Die potentiell relevanten Studien wurden im Volltext gelesen und anhand der Einschlusskriterien bewertet. Inhaltliche Fragen zum Einschluss wurden mit Frau Rademacher und den Vertretern der Arbeitsgruppen geklärt.

Der Vorgang der Suche und der Auswahl der Evidenz wurde in Flussdiagrammen zusammengefasst (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 11 im Anhang unter 5.4). Listen der eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien, systematischen Übersichten und Studien werden unter 5.9 und Listen der ausgeschlossenen Studien mit den jeweiligen Ausschlussgründen wurden unter 5.10 zusammengefasst.

3.2. Bewertung der methodischen Qualität

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien (systematischen Übersichten, evidenzbasierten Leitlinien und randomisierten kontrollierten Studien) basieren auf validierten Instrumenten in Abhängigkeit von den jeweiligen Studiendesigns (1-3).

3.2.1. Evidenzbasierte Leitlinien

Für alle potentiell relevanten Leitlinien erfolgte eine methodische Bewertung der Beschreibung des methodischen Vorgehens mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instruments (3) (siehe 5.5.12). Dieses Instrument enthält 23 Beurteilungskriterien, die anhand einer mehrstufigen Skala bewertet werden und 6 voneinander unabhängigen Domänen zugeordnet sind, welche jeweils eine separate Dimension der methodischen Leitlinienqualität beschreiben:

- Domäne 1: Ziel und Geltungsbereich (Fragestellungen, Zielpopulation) (Kriterien 1-3)
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen (Kriterien 4-6)
- **Domäne 3: Methodisches Vorgehen: Genauigkeit der Evidenzzusammenfassung, Empfehlungsformulierung und Aktualität (Kriterien 7-14)**
- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung (Kriterien 15-17)
- Domäne 5: Anwendbarkeit (Kriterien 18-21)
- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit von Interessenkonflikten (Kriterien 22-23)

Für diese Leitlinienadaptation wurden ausschließlich die 8 Fragen der Domäne 3 zum methodischen Vorgehen auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Ein Punktwert von 1 beschreibt dabei eine sehr niedrige (keine verfügbare Information) und ein Punktwert von 7 eine ausgezeichnete Qualität für die jeweilige Fragestellung (4). Anschließend erfolgt eine Gesamtbewertung, welche aus der Summe der Punktwerte der zugehörigen Beurteilungskriterien für die Domäne 3 ermittelt wurde. Zusätzlich wird der prozentuale Anteil der erreichten Bewertung berechnet:

$$\text{Gesamtbewertung} = \frac{\text{Erreichter Punktwert} - \text{minimal möglicher Punktwert}}{\text{Maximaler Punktwert} - \text{minimal möglicher Punktwert}}$$

Der maximal mögliche Punktwert liegt bei 8 Fragen bei 56 Punkten und der minimal mögliche Punktwert bei 8 Punkten. Ausschließlich Leitlinien mit einer Bewertung von mehr als 50 % (> 28 Punkte) für die Domäne 3 wurden in der Leitlinienadaptation berücksichtigt.

3.2.2. Systematische Übersichten

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Einschränkungen aller systematischen Übersichten in die Kategorien gering, moderat und hoch unter Nutzung des AMSTAR-II-Instruments (3). Dabei wurden folgende Kriterien bewertet:

- Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?
- Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?
- Erfolgte die Auswahl der Studien durch 2 Autoren?
- Erfolgte die Datenextraktion durch 2 Autoren?
- Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien (oder ein Flowchart) unter Angabe der Ausschlussgründe?
- Werden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?
- Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten?
- Falls Metaanalysen erfolgten:
 - Wurden für Metaanalysen geeignete Methoden verwendet?
 - Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der Metaanalysen beschrieben?
- Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?
- Wird die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?
- Wird der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?

Die Ergebnisse der Bewertung wurden unter 5.5 zusammengefasst.

3.2.3. Randomisierte kontrollierte Studien

Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen randomisierten Studien erfolgte mit dem Cochrane Risk of Bias-Instrument (2) sowohl auf Studien- als auch Endpunktbasis.

Auf Studienebene wurden folgende Kriterien bewertet werden:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsgruppen
- Verblindung der Studienteilnehmer
- Verblindung der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z.B. Unterschiede zu Behandlungsbeginn, Unterschiede in der Behandlung zwischen den Gruppen, früher Studienabbruch aufgrund der Behandlungseffekte)

Für die vorgegebenen kritischen und wichtigen Endpunkte wurden folgende Kriterien getrennt bewertet werden:

- Verblindete Endpunkterhebung
- Adäquate Umsetzung des Intention-to treat-Prinzips.

Bei objektiv erhebbaren Endpunkten (z.B. Sterblichkeit, Liegezeit) erfolgte keine Abwertung bei fehlender Verblindung der endpunkterhebenden Personen. Von einer Intention-to-treat-Analyse wurde ausgegangen, wenn für mindestens 90 % der StudienteilnehmerInnen Informationen in der geplanten Nachbeobachtungszeit berichtet wurden und in die Analysen eingingen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden unter 5.5 zusammengefasst.

3.2.4. Nichtrandomisierte Kohortenstudien

Die Qualitätsbewertung basiert auf der Newcastle-Ottawa Qualität Assessment Skala (5) und ermöglicht eine Klassifizierung in geringe (7-8 Punkte), moderate (5-6 Punkte) und hohe (<5 Punkte) methodische Einschränkungen.

- Auswahl der Studienpopulation (max. 3 Punkte):
 - Adäquate Repräsentativität der Studienteilnehmer in der Interventions- und Kontrollgruppe (2 Punkte)
 - Adäquate Erfassung der Exposition zur Interventions- und Kontrollgruppe (1 Punkt)
- Vergleichbarkeit der Gruppen (max. 2 Punkte):
 - Adjustierung für Alter (1 Punkt)
 - Adjustierung für weitere wichtige Konfounder (1 weiterer Punkt)
- Endpunkterfassung (max. 3 Punkte):
 - objektive oder verblindete Erfassung
 - Vollständigkeit der Nachbeobachtungszeit
 - Länge der Nachbeobachtungszeit (bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder über 28 Tage)

Die Ergebnisse der Bewertung wurden unter 5.5 zusammengefasst.

3.3. Evidenztabelle

Für alle Fragestellungen wurden Evidenztabelle nach Vorgaben der AWMF zur Zusammenfassung der Ergebnisse erstellt und Informationen zu allen identifizierten systematischen Übersichten und Metaanalysen, evidenzbasierten Leitlinien sowie ergänzenden Primärstudien extrahiert (siehe 5.6).

Alle Evidenztabelle liegen in englischer Sprache vor. Es wurden Informationen zu Studientyp und Zielstellung der systematischen Übersichten und Studien, Charakteristika der Studienteilnehmer, der Interventions- und Vergleichsgruppe, den Hauptergebnissen und dem Evidenzgrad extrahiert. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autoren, wobei kontrolliert wurde, ob sich die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen ableiten lässt. Es folgt eine Gesamtbewertung der Begutachterin, aus welcher sich der Evidenzgrad der einzelnen Studie/systematischen Übersicht ableitet.

Der **Evidenzgrad** wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet (siehe Tabelle 2). Systematische Übersichten auf der Grundlage nicht-randomisierter Studien wurden um einen Evidenzgrad (von 1 auf 2 abgewertet). Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und der Begutachterin zur methodischen Qualität der Studien umfasst. Die Beurteilung der methodischen Qualität der Studien basiert auf dem Cochrane Handbuch (2) modifiziert nach GRADE (6).

Tabelle 2: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre for evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 3: Evidenzgrad für diagnostischen Studien auf der Basis aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit konsistentem Referenzstandard und Verblindung	1
Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit methodischen Einschränkungen	2
Systematische Übersicht auf der Basis von Querschnittsstudien mit starken methodischen Einschränkungen oder Fall-Kontroll- Studien	3
CebM: Centre for evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

3.4. Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse mit GRADE

Für alle Fragestellungen wurde die Evidenz für alle Fragestellungen und Endpunkte aus allen identifizierten Studien in einem Evidenzprofil zusammengefasst (siehe 5.7). Dieses enthält für jede Fragestellung die folgenden Informationen (7):

- Bewertung der Qualität der Evidenz auf Grundlage der Kategorien Studienlimitationen, Inkonsistenz, Indirektheit, unzureichende Präzision und Publikationsbias
- Anzahl der Studien und Patienten
- Ergebnisse mit Effektschätzungen für die beobachteten Interventionen mit ihren jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI)
- Unterschied zwischen den Ergebnissen ohne und mit Intervention (und die entsprechenden KIs).
- Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse in die Kategorien hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig
- Fußnoten zur Begründung der Bewertungen

In die endpunktspezifischen studienübergreifenden Bewertungen des Vertrauens in die Ergebnisse gehen das Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, das Risiko von Publikationsbias, die Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, die Übertragbarkeit und gegebenenfalls Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz ein. Die Beurteilung der Konsistenz der Effekte basiert auf der Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ($> 60\%$) eingestuft wurde (6).

Bei einer hohen Qualität der Evidenz kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Diese Sicherheit nimmt mit abnehmender Qualität der Evidenz von moderat zu sehr niedrig ab.

3.5. Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

In der Leitlinie wurden 2 Aussagen (Statements) und 26 handlungsleitende Empfehlungen formuliert.

Handlungsempfehlungen stellen Einschätzungen der Leitliniengruppe dar. Sie basieren auf einer klinischen Wertung der Relevanz und Anwendbarkeit von Studienergebnissen und der Abwägung potenziellen Nutzens und Schadens der Zielintervention geben den Leitlinien-Nutzenden eine notwendige Orientierung hinsichtlich verbleibender Unsicherheiten vor dem Hintergrund der identifizierten Evidenz.

Statements (=Aussagen) sind als Tatsachenbehauptungen und basieren daher in der Regel auf Quellenangaben (Literatur) oder eine gut dokumentierte Evidenzsynthese.

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Zeitraum vom 14.11.2022 bis 05.10.2023 im Rahmen von persönlichen oder webbasierten strukturierten Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch Herrn PD Dr. Sitter. Für alle evidenzbasierten Empfehlungen wurde die Empfehlung auf Grundlage eines Evidenzberichtes von Frau apl.Prof. Susanne Unverzagt formuliert. Die Evidenzgrundlage wurde vor der Abstimmung vorgestellt. Anschließend erfolgte eine Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppe mit Gelegenheit zu Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, sowie eine Abstimmung der Empfehlung und der Änderungsanträge. Bei Bedarf erfolgte eine Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Das Kickoff Meeting fand am 29.09.2022 online statt. Es folgten drei Konsensuskonferenzen (in Kassel, Berlin und online) zwischen dem 14.11.2022 und dem 05.10.2023.

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften haben die Leitlinie vom 15.11.2023 bis 20.12.2023 geprüft und zugestimmt. Es gab keine Änderungen.

3.5.1. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Graduierung der Empfehlungen basiert neben der wissenschaftlichen Evidenz auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und Präferenzen der Patienten. Zusätzlich wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken und
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische, rechtliche und ökonomische Verpflichtungen und Gesetze
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe
- das deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit und Akzeptanz im Alltag/in

Erfolgte keine systematische Literaturrecherche, basiert die Empfehlung auf den genannten Punkten und den Prinzipien der guten klinischen Praxis.

Aus der Wortwahl für die Stärke einer Empfehlung ergeben sich die in Tabelle 4 angegebenen Empfehlungsgrade. Die Empfehlungsgrade werden für jede Empfehlung angegeben.

Tabelle 4: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

3.5.2. Feststellung der Konsensstärke

Alle Empfehlungen wurden von im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter neutraler Moderation durch einen Leitlinienmoderator abgestimmt (Herrn PD Dr. rer. nat. Helmut Sitter). Dort wurden alle Empfehlungsvorschläge der Arbeitsgruppen diskutiert und im Rahmen einer strukturierten Konsensusfindung im NIH-Typ mit Empfehlungsgraden abgestimmt. Die Konsensstärke beschreibt den Anteil der Zustimmung der Leitliniengruppe und wurde gemäß Tabelle 5 klassifiziert und werden zu jeder Empfehlung und jedem Statement der Leitlinie angegeben.

Tabelle 5: Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

3.6. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 15.11.2023 bis zum 30.11.2023 von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften (s. Tabelle 1) begutachtet und verabschiedet.

3.7. Redaktionelle Unabhängigkeit

- **Finanzierung der Leitlinie:** Die Erstellung dieser Leitlinie wurde aus Mitteln des Innovationsfonds beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Förderung von Versorgungsforschung gefördert. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen waren ausnahmslos ehrenamtlich tätig. Organisatorische Unterstützung erfolgte durch die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., das Institut für Lungenforschung GmbH und die Medizinische Hochschule Hannover.
- Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten:

Die Angaben zu den Interessen wurden über das auf der Website der AWMF bereit gestellte Portal Interessenerklärung Online mittels des dort elektronisch zur Verfügung gestellten Abfrageformulars erhoben und zuletzt im November 2022 überprüft. PD Dr. Jessica Rademacher und PD Dr. Helmut Sitter haben die Interessen auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet.

Im Rahmen der Bewertung der vorliegenden Erklärungen nach den Vorgaben der AWMF wurden Industriedrittmittel für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften als „geringe“ Interessenkonflikte gewertet, Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie Industriedrittmittel in verantwortlicher Position als „moderat“ und Eigentümerinteresse als „hoch“. Es zeigten sich in der Bewertung der Interessenerklärungen einzelne, ausschließlich als „gering“ oder „moderat“ bewertete Interessenkonflikte. Hohe Interessenskonflikte traten nicht auf.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden. Die finanzierenden Organisationen hatten keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung.

An dieser Stelle möchten wir allen beteiligten Mandatsträgerinnen und Mandatsträgern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3.8. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird in verschiedenen Formaten publiziert:

- Langfassung
- Kurzfassung (Englischsprachig publiziert)
- Leitlinienreport

Die genannten Formate der Leitlinie werden auf den Internetseiten der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): <https://www.awmf.org/> frei verfügbar sein.

Öffentlichkeitsarbeit der an der Leitlinienentwicklung Beteiligten (z.B. durch Beiträge auf Kongressen, in Fachzeitschriften, Buchbeiträgen, Schulungen) wird die Implementierung der Leitlinieninhalte unterstützen. Hierfür werden Folien bereitgestellt.

3.9. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte in der letzten Konsenskonferenz am 05.10.2023.

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer beträgt 5 Jahre (01/03/24-28/02/29). Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat (Leitlinien@pneumologie.de) oder die Erstautorin (rademacher.jessica@mh-hannover.de) gesendet werden.

4. Verzeichnisse

4.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit eines ABS-Programms (Fragestellung 1).....	64
Abbildung 2: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von Aciclovir (Fragestellung 2)	65
Abbildung 3: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Fragestellung 3).....	67
Abbildung 4: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4).....	68
Abbildung 5: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5).....	70
Abbildung 6: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 6)	71
Abbildung 7: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 7).....	72
Abbildung 8: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopische Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 8) ...	73
Abbildung 9: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9).....	74
Abbildung 10: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Teststrategie auf Aspergillus und dem zeitnahen Einsatz adäquater Antimykotika zur Reduktion der Sterblichkeit (Fragestellung 10)	75
Abbildung 11: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassoziiertes Pneumonie (Fragestellung 11)	76
Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Deeskalationstherapie auf die Sterblichkeit bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie	161
Abbildung 13: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Deeskalationstherapie auf die Häufigkeit rezidivierender Pneumonien bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie	162
Abbildung 14: Ergebnisse zur Behandlungsdauer mit Antibiotika im Vergleich einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle und Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie	197
Abbildung 15: Ergebnisse zur 28-Tages-Sterblichkeit zum Vergleich einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie	198

Abbildung 16: Ergebnisse zur Behandlungszeit auf der Intensivstation zum Vergleich einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie	198
Abbildung 17: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sterblichkeit	237

4.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften, Organisationen und Mandatsträger	8
Tabelle 2: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie	17
Tabelle 3: Evidenzgrad für diagnostischen Studien auf der Basis aggregierter Evidenz	17
Tabelle 4: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen.....	19
Tabelle 5: Feststellung der Konsensusstärke	19
Tabelle 6: Zusammenfassende Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	31
Tabelle 7: PICO-Kriterien für Fragestellung 1 mit Einschlusskriterien	58
Tabelle 8: PICO-Kriterien für Fragestellung 2 mit Einschlusskriterien	58
Tabelle 9: PICO-Kriterien für Fragestellung 3 mit Einschlusskriterien	58
Tabelle 10: PICO-Kriterien für Fragestellung 4 mit Einschlusskriterien	59
Tabelle 11: PICO-Kriterien für Fragestellung 5 mit Einschlusskriterien	59
Tabelle 12: PICO-Kriterien für Fragestellung 6 mit Einschlusskriterien	60
Tabelle 13: PICO-Kriterien für Fragestellung 7 mit Einschlusskriterien	60
Tabelle 14: PICO-Kriterien für Fragestellung 8 mit Einschlusskriterien	60
Tabelle 15: PICO-Kriterien für Fragestellung 9 mit Einschlusskriterien	61
Tabelle 16: PICO-Kriterien für Fragestellung 10 mit Einschlusskriterien zur diagnostischen Güte.....	61
Tabelle 17: PICO-Kriterien für Fragestellung 10 mit Einschlusskriterien zur Behandlungsoptionen bei positivem Test.....	61
Tabelle 18: PICO-Kriterien für Fragestellung 11 mit Einschlusskriterien	62
Tabelle 19: Charakterisierung der identifizierten Leitlinien und Evidenzberichte	63
Tabelle 20: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 1)	77
Tabelle 21: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von randomisierten Studien auf Studienebene (Fragestellung 1).....	78
Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotentials zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von randomisierten Studien auf Endpunktebene (Fragestellung 1).....	79
Tabelle 23: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2).....	80
Tabelle 24: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2).....	80
Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotentials zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL auf Endpunktebene (Fragestellung 2)	80
Tabelle 26: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Fragestellung 3)	81

Tabelle 27: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)	83
Tabelle 28: Beurteilung des Verzerrungspotentials der randomisierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie (double Gram-negative coverage) bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)	84
Tabelle 29: Bewertung des Verzerrungspotentials der randomisierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie (double Gram-negative coverage) bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf Endpunktebene (Fragestellung 4)	84
Tabelle 30: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5).....	85
Tabelle 31: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)	86
Tabelle 32: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 6)	87
Tabelle 33: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 7).....	88
Tabelle 34: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopische Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 8) ...	89
Tabelle 35: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9).....	90
Tabelle 36: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9).....	90
Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotentials zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf Endpunktebene (Fragestellung 9).....	91
Tabelle 38: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (Fragestellung 10).....	92
Tabelle 39: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)	92
Tabelle 40: Methodische Bewertung der randomisierten Studien zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)	93
Tabelle 41: Methodische Bewertung der randomisierten Studien zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassozierte Pneumonie (Fragestellung 11).....	93

Tabelle 42: Methodische Bewertung der identifizierten evidenzbasierten Leitlinien	94
Tabelle 43: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 1).....	97
Tabelle 44: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von randomisierten Studien (Fragestellung 1)	109
Tabelle 45: Evidenztabelle zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2) ..	121
Tabelle 46: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Fragestellung 3).....	126
Tabelle 47: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)	135
Tabelle 48: Evidenztabelle zur Primärstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4).....	149
Tabelle 49: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)	153
Tabelle 50: Evidenztabelle zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)	163
Tabelle 51: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 6)	176
Tabelle 52: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 7).....	182
Tabelle 53: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopischen Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 8)	191
Tabelle 54: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9)	194
Tabelle 55: Evidenztabelle zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von Primärstudien (Fragestellung 9).....	199
Tabelle 56: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (Fragestellung 10)	211
Tabelle 57: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10).....	218

Tabelle 58: Evidenztabelle zu Primärstudien zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)	223
Tabelle 59: Evidenztabelle zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassoziierte Pneumonie (Fragestellung 11)	228
Tabelle 60: GRADE-Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage systematischer Übersichten (Fragestellung 1).....	234
Tabelle 61: GRADE-Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von Primärstudien (Fragestellung 1).....	239
Tabelle 62: GRADE-Evidenzprofil zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2).....	242
Tabelle 63: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziierte Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 3)	245
Tabelle 64: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 4).....	250
Tabelle 65: GRADE-Evidenzprofil zu zusätzlicher Evidenz aus Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)	254
Tabelle 66: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 5).....	256
Tabelle 67: GRADE-Evidenzprofil zur Evidenz aus Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede werden hervorgehoben) (Fragestellung 5)	259
Tabelle 68: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 6)	262
Tabelle 69: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 7) ...	265
Tabelle 70: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopischen Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 8).....	268
Tabelle 71: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 9).....	270

Tabelle 72: GRADE-Evidenzprofil zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9).....	272
Tabelle 73: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (Fragestellung 10)	275
Tabelle 74: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum therapeutischen Nutzen auf die Sterblichkeit bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 10)	278
Tabelle 75: GRADE-Evidenzprofil zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassozierte Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 11).....	280
Tabelle 76: Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie (Suche im September 2022)	281
Tabelle 77: Recherche nach aggregierter Evidenz in Medline (Ovid) zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie.....	281
Tabelle 78: Aktualisierte Recherche nach aggregierter Evidenz in Medline (Ovid) zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie	282
Tabelle 79: Recherche nach aggregierter Evidenz in CENTRAL zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie.....	282
Tabelle 80: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 1	283
Tabelle 81: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 1.....	283
Tabelle 82: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 2	284
Tabelle 83: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 2	285
Tabelle 84: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 3	285
Tabelle 85: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 3.....	286
Tabelle 86: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 4	286
Tabelle 87: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 4.....	287
Tabelle 88: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 5	287
Tabelle 89: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 5.....	288
Tabelle 90: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 6	288
Tabelle 91: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 6.....	288
Tabelle 92: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 7	289
Tabelle 93: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 7.....	289
Tabelle 94: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 8	290
Tabelle 95: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 9	291
Tabelle 96: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 10 (diagnostische Güte).....	292
Tabelle 97: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 10 (therapeutischer Nutzen bei positivem Test).....	293
Tabelle 98: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 11	293

4.3. Abkürzungsverzeichnis

ABS	Antibiotic Stewardship (engl. antimicrobial stewardship)
AE	Unerwünschte Nebenwirkungen (engl. adverse events)
AGREE	Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CAP	Community-acquired pneumonia
CEBM	Centre for Evidence-based Medicine
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
COI	Interessenkonflikt (engl. conflict of interests)
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
DGCH	Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V.
DGHM	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.
DGI	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e.V.
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e.V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V.
DSG	Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V.
DSH	Deutsche Sepsis Hilfe e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GfV	Gesellschaft für Virologie e.V.
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAP	Im Krankenhaus erworbene Pneumonie (engl. hospital-acquired pneumonia)
HSV	Herpes-Simplex-Virus
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard-Rate
I^2	Statistisches Maß zur Quantifizierung der Heterogenität der Ergebnisse der Primärstudien
IG	Interventionsgruppe

IQR	Interquartilrange
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITS	Intensivstation (engl. intensive care unit)
ITT	Intention-to-treat
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall (engl. confidence interval)
k.M.	Keine Metaanalysen
LL	Leitlinie
MD	Mittlere Differenz
MRE	Multiresistente Erreger (engl. MDR multidrug-resistant)
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
N	Anzahl von Studien
n	Anzahl von Studienteilnehmern
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
n-RCT	Nicht-randomisierte kontrollierte Studie
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction)
PCT	Procalcitonin
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V.
PICO	Participants Intervention Control Outcome
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie (engl. randomised controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen (engl. severe adverse events)
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
VAP	Beatmungsassoziierte Pneumonie (engl. ventilator-associated pneumonia)
VZP	Verzerrungspotential (engl. risk of bias)

5. Anlagen

5.1. Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Rademacher, Jessica

Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie (HAP)

Registernummer: 020-013

Tabelle 6: Zusammenfassende Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Abele-Horn, Marianne	DAkKS GmbH (Laborbegutachtungen)	---	Referent ABS-Kurse BLÄK, BÄMI	MiQs	---	---	Mitglied: Mitglied bei DGHM, DGI, DGPI, PEG, BÄMI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Buchpublikation zu "Antimikrobielle Therapie", 4. Aufl. 2020, Klinische Tätigkeit: ---, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ---, Persönliche Beziehung: ---	Geringer thematischer Bezug COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig
Prof. Dr. Brunkhorst, Frank	Deutsche Rentenversicherung	Adrenomed AG, Neuendorfstraße 15a, 16761 Hennigsdorf, Utrecht Medical Center (UMC), University of	Nein	Nein	Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. #DeutschlandErkennt	Nein	Mitglied: Generalsekretär Deutsche Sepsis-Gesellschaft	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Utrecht, NL, Jena University Hospital. A Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP); funded by the European Commission: Platform for European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics (PREPARE), FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1; RECOVER (https://www.recover-europe.eu/who-we-are)			Sepsis – Implementierung einer deutschlandweiten Kampagne: Implementierungsförderung			
Prof. Dr. Deja, Maria	Nein, Nein, Nein	Nein	Horizonte, Intensivrepertorium, ABS in Lübeck, AT-Kurs Berlin, Dt. Gesellschaft für Pneumologie	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionsmanagement in der Intensivmedizin, Pneumonie, intraabdominelle Infektionen, neue Antiinfektiva, Organersatzverfahren bei Patienten mit ARDS, Langzeitergebnis nach Intensivtherapie, Klinische Tätigkeit: operative Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Intensivkurs der Klinik für	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Anästhesiologie und Intensivmedizin	
Prof. Dr. Ewig, Santiago	Nein	Nein	Insmed, Dt. Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dt. Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Dt. Gesellschaft für Infektiologie DIVI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Pneumologie und Infektiologie	Geringer thematischer Bezug COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig
Prof. Dr. Gatermann, Sören	IML-Bochum GmbH	Nein	bioMérieux, BeckmanCoulter, ThermoFisher	Shionogi	Nein	IML-Bochum GmbH	Mitglied: BÄMI, Bundesverband der Ärzte für Mikrobiologie, Mitglied: DGHM, Mitglied: PEG, Mitglied: Nationales Antibiotikasensitivitätstest-Komitee (NAK Deutschland), Mitglied: Mitglied im Steering-Committee des EUCAST, Wissenschaftliche Tätigkeit: Carbapenemresistenz bei gramnegativen Stäbchen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mikrobiomstudien, Klinische Tätigkeit: Mikrobiologische Diagnostik	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie im Bereich Diagnostik COI: gering: Stimmenthaltung bei der Empfehlung E6 zur Diagnostik mittels Multiplex PCR (Ergänzung Prof. Gatermann war bei der Abstimmung nicht anwesend).
Dr. med. Gaßner, Martina	Nein	Nein	Gilead	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESCM, ESCMID, DGAI DGI - jeweils nur Mitglied, Klinische Tätigkeit: Behandlung von ARDS Patienten, insbesondere mit ECMO Therapie Infektiologie (1-jährige Rotation in Infektiologie) , Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Workshops zur ECMO-Therapie (DIVI / HAI)	
Prof. Dr. Geffers, Christine	Bundesverband Medizintechnologie e. V.	Nein	Nein	Nein	DIPS, CLIP-ID	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Surveillance nosokomialer Infektionen Surveillance von MRE, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitglied des Weiterbildungsausschuß der Ärztekammer Berlin	COI: keine
Prof. Dr. Gerlach, Herwig	ExThera Europe Medical	Aerogen	Nein	Nein	ExThera Europe Medical	Nein	Mitglied: Deutsche Sepsis-Gesellschaft Beirats-Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: S3-Leitlinie Sepsis-Management, Ko-Autor	Geringe thematische Interessenkonflikte COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig
Dr. med. Grabein, Beatrice	Nein	Nein	MSD, Pfizer, Infectopharm, Biotest AG, Shionogi, Correvio, Eumedica	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. Vostandsmitglied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Mitglied: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienerstellung, COVID-19, Klinische Tätigkeit: Antiinfektiva-Therapieberatung, Antibiotic stewardship	Moderate thematische Interessenkonflikte in Bezug auf Therapie mit Reserveantibiotika COI: moderat: Da es keine Empfehlung zu Reserveantibiotika gibt, war eine Stimmenthaltung nicht notwendig. Die Tabelle 19 fasst alle in der Pneumonie zur Anwendung kommenden Antibiotika neutral dar (inklusive Reserveantibiotika) und stellte damit ebenfalls keinen Ausschluss zur Abstimmung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								dar. Frau Grabein hat die Arbeitsgruppe Erregerspektrum und Resistenz geleitet. Bei dieser Thematik ergaben sich keine thematischen Interessenkonflikte. COI: moderat: Stimmenthaltung
PD Dr. med. Hagel, Stefan	Infecto Pharm	Shionogi	Pfizer, Shionogi, Infecto Pharm, Advanz Pharma, Thermo Fisher	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Mitglied: DGIM, Mitglied: Deutsche Sepsisgesellschaft, Mitglied: DGIIN, Mitglied: PEG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sepsis, Therapie und Prävention nosokomialer Infektionen, Klinische Tätigkeit: Stationäre infektiologische Betreuung, Intensivmedizin	Moderater thematischer Bezug zur Therapie mit Reserveantibiotika und Diagnostik mit PCT Bestimmung COI: moderat: Da es keine Empfehlung zur Therapie mit Reserveantibiotika gibt, war eine Stimmenthaltung hier nicht notwendig. Enthaltung bei der Empfehlung E22 zur Therapiesteuerung mit PCT.
Prof. Dr. Heußel, Claus Peter	see below	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: see below	Geringe thematische Interessenkonflikte COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig
Prof. Dr. med. Kluge, Stefan	Nein	Fresenius, MSD, Pfizer, Gilead,	Biotest, Fresenius, Gilead, MSD, Pfizer, Zoll,	Nein	Daiichi Sankyo, Cytosorbents	Nein	Nein	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie im Bereich der Reserveantibiotika COI: gering: Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Daichi Sankyo, Mitsubishi Tanabe Pharma					Konsequenzen für die Leitlinie, da keine Empfehlung mit thematischem Bezug zu Reserveantibiotika abgestimmt wurde.
Prof. Dr. Kolditz, Martin	AstraZeneca	Sanofi	AstraZeneca, Berlin Chemie, Biotest, Pfizer, Novartis, GSK, Gilead, Böhringer-Ingelheim	Nein	Pfizer, Roland-Ernst-Stiftung	Nein	Mitglied: Mitglied DGP, Sprecher Sektion Infektiologie 2017-2021, Beratung zu unterschiedlichen infektiologischen Themen inkl. Pneumonie und Antibiotika, COVID, Impfung, Mitglied: Mitglied und Sprecher Sektion klinische Medizin der MDGP, Mitglied: Mitglied Expertengremium Bundesfachgruppe Pneumonie am Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen in Berlin seit 2017, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Forschung und umfangreiche Publikationen zur CAP, HAP, sonstigen Lungeninfektionen, COVID, Impfung, Immunsuppression Leitlinienautor S3-Leitlinie CAP Arbeitsgruppenleiter bei CAPNETZ (CAP bei Immunsuppression; CAP als Notfall), Klinische Tätigkeit: als Oberarzt und stellvertretender Bereichsleiter verantwortliche klinische Tätigkeit der gesamten klinischen Pneumologie; Leitung Schwerpunktambulanz und überregionale klinische Beratung zur Pneumoinfektologie inkl. Pneumonien / COVID	Geringe thematische Interessenkonflikte im Bereich Therapie. Keine Empfehlung mit thematischen Bezug auf Interessenkonflikte COI: gering: Keine Konsequenz, da keine Empfehlung im Bereich der thematischen Interessenkonflikte. Keine thematischen Interessenkonflikte im Thema Diagnostik, in dem Herr Kolditz verantwortlicher Autor war

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Kramme, Evelyn	IQTIG	Nein	DGI, Biomerieux	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGI, Wissenschaftliche Tätigkeit: ABS, Infektiologie, Klinische Tätigkeit: rationale Antibiotikaverordnungsstrategien ABS Visiten, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGI s.o.	Geringer thematischer Interessenkonflikt COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig
PD Dr. med. Kühl, Hilmar	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG, Roche Pharma AG, Chiesi GmbH, Novartis Pharma GmbH	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Thoraxradiologie. Vertreter der DRG für diese Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxradiologie: Bildgebung von Lungenerkrankungen (interstitiell, onkologisch) Bildgebung pulmonaler Infektionen, Klinische Tätigkeit: Thoraxradiologie: Bildgebung von Lungenerkrankungen (interstitiell, onkologisch) Bildgebung pulmonaler Infektionen	COI: keine
Prof. Dr. Marcus, Panning	Nein	Nein	Siemens Healthineers	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Europäische Gesellschaft für Klinische Virologie (ESCV), Vizepräsident, Klinische Tätigkeit: Klinische Virologie/Diagnostik	Geringe thematische Interessenkonflikte COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								Konsensuskonferenz notwendig
PD Dr. med. Nachtigall, Irit	Nein	Nein	Pfizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGAI, DGI, DGHM, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Gendermedizin, Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit: Infektiologie, Hygiene, ABS, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftliche Leitung der Helios-ABS Kurse	COI: keine
Prof. Dr. Pletz, Mathias	Nein	MSD, Pfizer, Shionogi, Roche, Sanofi, Janssen, AstraZeneca	MSD, Pfizer, Shionogi, Bayer, Sanofi, GSK, Thermofisher, Roche	Nein	Infectopharm, Pfizer	Nein	Mitglied: Paul Ehrlich Gesellschaft, Vorstand, Mitglied: DGI (Beirat), CAPNETZ (Vorstand), DGP (Mitglied), RKI (Wissenschaftlicher Berater), DGIM (Mitglied), DSG (Vorstand), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumonie, Sepsis, Antibiotika, Impfungen, Molekulare Erregerepidemiologie, Klinische Tätigkeit: klinikumsweiter Infektiologischer Konsildienst, ABS, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ABS Kurse (LÄK Thüringen/Sachsen), Infetkiouupdate, DGI Summerschool, Kurs Hygienebeauftragter Arzt (LÄK Thüringen)	Moderater thematischer Interessenkonflikte zu Reserveantibiotika zur Therapie der Pneumonie. COI: moderat: Da Reserveantibiotika keine Empfehlung beinhalteten, war eine Stimmenthaltung nicht notwendig. Der größte Teil der Interessenkonflikte befindet sich im Bereich von Impfungen und COVID, beides waren kein Thema der Leitlinie. Für COVID lediglich Verweis auf die bestehende Leitlinie
PD Dr. Rademacher, Jessica	Shionogi	Shionogi, GSK, GILEAD	AstraZeneca, GSK, Chiesi, Esanum, MedUpdate, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie	Nein	BMBF, DZIF, Infectopharm, Bayer, Insmmed, Novartis	Nein	Mitglied: Medizinischer Beirat Kartagener Syndrom und PCD e.V., Mitglied: Vorstand Deutsches Bronchiektasen Register PROGNOSIS, Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Leiterin Sektion Infektiologie, Mitglied: Mitglied Europäische Gesellschaft für	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie, hauptsächlich Interessenkonflikte im Bereich Bronchiektasen (hier kein Bezug zur Leitlinie), thematischer Bezug zu Reserveantibiotika Therapie bei HAP. COI: gering: Da es keine Empfehlung zu

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Pneumologie ERS, Mitglied: Principle Investigator Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pulmonale Infektionen, Bronchiektasen, Antibiotic Stewardship, Klinische Tätigkeit: Leiterin Antibiotic Stewardship, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung des Antibiotic Stewardship Kurses MHH	Reserveantibiotika bei HAP gibt, resultierte keine Stimmenthaltung. Insgesamt gibt es nur sehr geringe Überschneidungen thematisch der Interessenkonflikte zur Leitlinie, sodass diese eine Leitungsposition nicht ausgeschlossen haben.
Prof. Dr. Rath, Peter-Michael	Nein	Nein	Vortrag bei Fortbildungsveranstaltung organisiert von BioMerieux	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PEG, DMykG, DGHM, ASM, DGI, alle ohne Funktion, Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen Molekulare Diagnostik bakteriellbedingter Erkrankungen Leitung des ECMM-Excellence-Centers for Clinical and Laboratory Mycology and Clinical Studies der European Confederation of Medical Mycology, Klinische Tätigkeit: Oberarzt an Institut für Med. Mikrobiologie zusätzlich mikrobiologisch-infektiologische Beratung klinisch tätiger KollegInnen	COI: keine
Prof. Dr. Rohde, Gernot	Nein	GlaxoSmithKline, GlaxoSmithKline, MSD / Merck, GlaxoSmithKline, MSD / Merck, Novartis, Sanofi-Aventis GmbH, Insmed	AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, DGP, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Roche Pharma, Streamedupl,	Nein	Nein	Nein	Nein	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Aus den Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Insmed, msd, pulmonX, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Bürgerhospital, DGP, Forum für Medizinische Fortbildung, GlaxoSmithKline, Insmed, kwhc, LAEKH, med update europe GmbH, Meinhardt Congress, MSD Sharp T Dome GmbH, Novartis, Roche Pharma, Springer Medizin / Der Pneumologe, Takeda, Thieme Verlag, AstraZeneca, Biontech, GlaxoSmithKline, Intercongress GmbH, med update europe GmbH, Novartis, Sanofi-Aventis, Streamedup! GmbH, AstraZeneca,					Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Insmmed, Janssen-Cilag, msd, Novartis, Pfizer, PneumoLive, Sanofi-Aventis, Streamedup! GmbH					
Dr. med. Salzer, Helmut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgruppenleiter in der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pulmonale Infektionen, insbesondere Pilzinfektionen, Klinische Tätigkeit: Pulmonale Infektionen	COI: keine
Prof. Dr. Schaaf, Bernhard	Nein	Nein	BMS	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin	COI: keine
Dr. med. Schreiter, Dierk	Nein	Nein	Berufsakademie Sachsen, Staatliche Studienakademie Plauen	Springer Verlag Thieme Verlag MWF, DÄV	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin, Mitglied: Bund Deutscher Chirurgen, Mitglied: Prüfungs- und Widerspruchskommission Spezielle Chirurgische Intensivmedizin der Sächsischen Landesärztekammer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Intensivmedizin, Beatmungsmedizin, Klinische Tätigkeit: Intensivmedizin,	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beatmungsmedizin	
Prof. Dr. Schweisfurth, Hans	keine	DGUHT	Nein	Nein	EU Projekt Horizon 2020 (965367)	keine	Mitglied: DGP, ATS, ERS, DGIM, WATL, PEG, DGSM, WASOG, MDGP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumonien, Feinstaub, ILD, siehe Publikationsliste als Anlage, Klinische Tätigkeit: Pneumologe als Chefarzt und Ärztlicher Direktor von pneumologischen Kliniken, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Pneumologische Fort- und Weiterbildung, Landesärztekammer Brandenburg, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine
PD Dr. Sitter, Helmut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Metaanalysen, Auswertung klinischer Studien, Entscheidungsfindungsanalysen, klin. Algorithmen	COI: keine
apl. Prof. Dr. nat. Unverzagt, Susanne	MHH Hannover, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)	Berater-/Gutachtertätigkeit Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM)	Universitätsklinikum Erlangen Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., MHH Hannover, Klinik für Pneumologie, Martha-Maria Krankenhaus Halle-Dörlau gGmbH, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V., Universität	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für evidenzbasierte Medizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, Mitglied: European General Practice Research Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematische Übersichten und Leitlinien zu verschiedenen Fachbereichen der Allgemeinmedizin, Kardiologie und Onkologie	COI: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Dresden, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., DontBePatient Intelligence GmbH Briener Straße 7 80333 München , AWMF, Universität Leipzig, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.		
Prof Weigand, Markus	Bbraun, Gilead, Böhringer Ingelheim	MSD, Gilead, Shionogi, Eumedica, Coulter, Biotest, Sedana, Sobi	Pfizer, MSD	Gilead	Köhler Chemie	Patent EP/25.10.17/EPA 17198330 Delta like ligand for diagnosing severe infections; Gründungsmitglied Delta Theragnostics GmbH	Mitglied: Deutsche Sepsisgesellschaft, Mitglied: Beirat der PEG, Mitglied: DIVI, Mitglied: DGAI, Mitglied: BDA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sepsis, antiinfektive Therapie, perioperative Medizin, Klinische Tätigkeit: Anästhesiologie/Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: HIFIT und KAIMS	Moderater Themenbezug zur Leitlinien in den Bereich Therapie mit Reserveantibiotika und antimykotischer Therapie. COI: moderat: Da es bei der Abstimmung sowohl keine Empfehlung zur Therapie mit Reserveantibiotika als auch zur antimykotischen Therapie gab, ergibt sich hieraus keine Stimmenthaltung. Zu beiden Bereichen gibt es jeweils Tabellen (Tab. 19 und Tab. 21) bei denen alle verwendeten Präparate genannt werden. Das

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								von Herrn Weigand geschriebene Kapitel Therapiedauer hat keinen thematischen Bezug zu den Interessenkonflikten.
Prof. Dr. Welte, Tobias	Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) BMBF Förderung + post COVID Förderung des Landes Niedersachsen, klinische Studie zur nosokomialen Pneumonie mit Shionogi, MSD und Pfizer	MSD, Pfizer, Shionogi, Thermo-Fischer	MSD, Pfizer, Shionogi, Thermo Fischer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Past Präsident European Respiratory Society + Mitglied der Task Force COVID19, Mitglied: Past Präsident Forum of International Respiratory Societies, Mitglied: Treasurer Biomed Alliance, Mitglied: Past Präsident Paul Ehrlich Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: pulmonale Infektionen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Stiftungsratsvorsitzender CAPNETZ Kuratoriumsvorsitzender Deutsche Lungenstiftung und Deutsche Sepsisstiftung	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Da die thematischen Interessenkonflikte nicht in Relation zur einer Empfehlung stehen, ergibt sich hieraus keine Konsequenz in Bezug auf Leitungsposition oder Stimmenthaltung
	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Abele-Horn, Marianne	DAkKS GmbH (Laborbegutachtungen)	---	Referent ABS-Kurse BLÄK, BÄMI	MiQs	---	---	Mitglied: Mitglied bei DGHM, DGI, DGPI, PEG, BÄMI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Buchpublikation zu "Antimikrobielle Therapie", 4. Aufl. 2020, Klinische Tätigkeit: ---, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ---, Persönliche	Sehr geringer thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: ----	Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig.
Prof. Dr. Brunkhorst, Frank	Deutsche Rentenversicherung	Adrenomed AG, Neuendorfstraße 15a, 16761 Hennigsdorf, Utrecht Medical Center (UMC), University of Utrecht, NL, Jena University Hospital. A Randomised, Embedded, Multifactorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia (REMAP-CAP); funded by the European Commission: Platform for European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics (PREPARE), FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-1; RECOVER (https://www.recover-europe.eu/who-we-are)	Nein	Nein	Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. Deutsche Sepsis-Hilfe e.V. #DeutschlandErkennt Sepsis – Implementierung einer deutschlandweiten Kampagne: Implementierungsförderung	Nein	Mitglied: Generalsekretär Deutsche Sepsis-Gesellschaft	COI: keine
Prof. Dr. Deja, Maria	Nein, Nein, Nein	Nein	Horizonte, Intensivrepertorium, ABS in Lübeck, AT-	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin,	Kein thematischer Bezug zur Leitlinie COI: keine: Keine Konsequenzen.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Kurs Berlin, Dt. Gesellschaft für Pneumologie				Wissenschaftliche Tätigkeit: Infektionsmanagement in der Intensivmedizin, Pneumonie, intraabdominelle Infektionen, neue Antiinfektiva, Organersatzverfahren bei Patienten mit ARDS, Langzeitergebnis nach Intensivtherapie, Klinische Tätigkeit: operative Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Intensivkurs der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	
Prof. Dr. Ewig, Santiago	Nein	Nein	Insmed, Dt. Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dt. Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Dt. Gesellschaft für Infektiologie DIVI, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Pneumologie und Infektiologie	Sehr geringer bis kein thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: keine Konsequenzen
Prof. Dr. Gatermann, Sören	IML-Bochum GmbH	Nein	bioMérieux, BeckmanCoulter, ThermoFisher	Shionogi	Nein	IML-Bochum GmbH	Mitglied: BÄMI, Bundesverband der Ärzte für Mikrobiologie, Mitglied: DGHM, Mitglied: PEG, Mitglied: Nationales Antibiotikasensitivitätstest-Komitee (NAK Deutschland), Mitglied: Mitglied im Steering-Committee des EUCAST, Wissenschaftliche Tätigkeit: Carbapenemresistenz bei gramnegativen Stäbchen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mikrobiomstudien, Klinische Tätigkeit: Mikrobiologische Diagnostik	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie im Bereich Diagnostik COI: gering: Stimmenthaltung bei der Empfehlung E6 zur Diagnostik mittels Multiplex PCR (Ergänzung Prof. Gatermann war bei der Abstimmung nicht anwesend)
Dr. med.	Nein	Nein	Gilead	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESICM	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Gaßner, Martina							ESCMID DGAI DGI - jeweils nur Mitglied, Klinische Tätigkeit: Behandlung von ARDS Patienten, insbesondere mit ECMO Therapie Infektiologie (1-jährige Rotation in Infektiologie) , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Workshops zur ECMO-Therapie (DIVI / HAI)	Konsequenzen
Prof. Dr. Geffers, Christine	Bundesverband Medizintechnologie e. V.	Nein	Nein	Nein	DIPS, CLIP-ID	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Surveillance nosokomialer Infektionen Surveillance von MRE, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitglied des Weiterbildungsausschuß der Ärztekammer Berlin	COI: keine: keine Konsequenzen
Prof. Dr. Gerlach, Herwig	ExThera Europe Medical	Aerogen	Nein	Nein	ExThera Europe Medical	Nein	Mitglied: Deutsche Sepsis-Gesellschaft Beirats-Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: S3-Leitlinie Sepsis-Management, Ko-Autor	Sehr geringer thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig.
Dr. med. Grabein, Beatrice	Nein	Nein	MSD, Pfizer, Infectopharm, Biotest AG, Shionogi,	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. Vostandsmitglied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und	Moderate thematische Interessenkonflikte in Bezug auf Therapie mit Reserveantibiotika COI: moderat: Da es keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Correvio, Eumedica				Mikrobiologie, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Mitglied: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienerstellung, COVID-19, Klinische Tätigkeit: Antiinfektiva-Therapieberatung, Antibiotic stewardship	Empfehlung zu Reserveantibiotika gibt, war eine Stimmenthaltung nicht notwendig. Die Tabelle 19 fasst alle in der Pneumonie zur Anwendung kommenden Antibiotika neutral dar (inklusive Reserveantibiotika) und stellte damit ebenfalls keinen Ausschluss zur Abstimmung dar. Frau Grabein hat die Arbeitsgruppe Erregerspektrum und Resistenz geleitet. Bei dieser Thematik ergaben sich keine thematischen Interessenkonflikte.
PD Dr. med. Hagel, Stefan	Infecto Pharm	Shionogi	Pfizer, Shionogi, Infecto Pharm, Advanz Pharma, Thermo Fisher	Nein	BMBF	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Infektiologie, Mitglied: DGIM, Mitglied: Deutsche Sepsisgesellschaft, Mitglied: DGIIN, Mitglied: PEG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sepsis, Therapie und Prävention nosokomialer Infektionen, Klinische Tätigkeit: Stationäre infektiologische Betreuung, Intensivmedizin	Moderater thematischer Bezug zur Therapie mit Reserveantibiotika und Diagnostik mit PCT Bestimmung COI: moderat: Da es keine Empfehlung zur Therapie mit Reserveantibiotika gibt, war eine Stimmenthaltung hier nicht notwendig. Enthaltung bei der Empfehlung E22 zur Therapiesteuerung mit PCT.
Prof. Dr. Heußel, Claus Peter	see below	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: see below	Sehr geringer bis kein thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: keine Konsequenzen
Prof. Dr. med. Kluge, Stefan	Nein	Fresenius, Gilead, MSD, Pfizer	Biotest, Fresenius, Gilead, MSD,	Nein	Daiichi Sankyo, Cytosorbents	Nein	Nein	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie im Bereich der Reserveantibiotika

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Pfizer, Zoll, Daiichi Sankyo, Mitsubishi Tanabe Pharma					COI: gering: Keine Konsequenz in Bezug auf Stimmenthaltung
Prof. Dr. Kolditz, Martin	AstraZeneca	Sanofi	AstraZeneca, Berlin Chemie, Biotest, Pfizer, Novartis, GSK, Gilead, Böhringer-Ingelheim	Nein	Pfizer, Roland-Ernst-Stiftung	Nein	Mitglied: Mitglied DGP, Sprecher Sektion Infektiologie 2017-2021, Beratung zu unterschiedlichen infektiologischen Themen inkl. Pneumonie und Antibiotika, COVID, Impfung, Mitglied: Mitglied und Sprecher Sektion klinische Medizin der MDGP, Mitglied: Mitglied Expertengremium Bundesfachgruppe Pneumonie am Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen in Berlin seit 2017, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Forschung und umfangreiche Publikationen zur CAP, HAP, sonstigen Lungeninfektionen, COVID, Impfung, Immunsuppression Leitlinienautor S3-Leitlinie CAP Arbeitsgruppenleiter bei CAPNETZ (CAP bei Immunsuppression; CAP als Notfall), Klinische Tätigkeit: als Oberarzt und stellvertretender Bereichsleiter verantwortliche klinische Tätigkeit der gesamten klinischen Pneumologie; Leitung Schwerpunktambulanz und überregionale klinische Beratung zur Pneumoinfektologie inkl. Pneumonien / COVID	Geringe thematische Interessenkonflikte im Bereich Therapie. Keine Empfehlung mit thematischen Bezug auf Interessenkonflikte COI: gering: Keine Konsequenz, da keine Empfehlung im Bereich der thematischen Interessenkonflikte. Keine thematischen Interessenkonflikte im Thema Diagnostik, in dem Herr Kolditz verantwortlicher Autor war
Dr. med. Kramme,	IQTIG	Nein	DGI, Biomerieux	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGI, Wissenschaftliche Tätigkeit: ABS, Infektiologie, Klinische	Sehr geringer bis kein thematischer Bezug zur Leitlinie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Evelyn							Tätigkeit: rationale Antibiotikaverordnungsstrategien ABS Visiten, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: DGI s.o.	COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig.
PD Dr. med. Kühl, Hilmar	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG, Roche Pharma AG, Chiesi GmbH, Novartis Pharma GmbH	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Arbeitsgemeinschaft Thoraxradiologie. Vertreter der DRG für diese Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Thoraxradiologie: Bildgebung von Lungenerkrankungen (interstitiell, onkologisch) Bildgebung pulmonaler Infektionen, Klinische Tätigkeit: Thoraxradiologie: Bildgebung von Lungenerkrankungen (interstitiell, onkologisch) Bildgebung pulmonaler Infektionen	COI: keine: keine Konsequenzen
Prof. Dr. Marcus, Panning	Nein	Nein	Siemens Healthineers	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Europäische Gesellschaft für Klinische Virologie (ESCV), Vizepräsident, Klinische Tätigkeit: Klinische Virologie/Diagnostik	Sehr geringer bis kein thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Aus den geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								notwendig.
PD Dr. med. Nachtigall, Irit	Nein	Nein	Pfizer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGAI, DGI, DGHM, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Gendermedizin, Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit: Infektiologie, Hygiene, ABS, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftliche Leitung der Helios-ABS Kurse	COI: keine: keine Konsequenzen
Prof. Dr. Pletz, Mathias	Nein	MSD, Pfizer, Shionogi, Roche, Sanofi, Janssen, AstraZeneca	MSD, Pfizer, Shionogi, Bayer, Sanofi, GSK, Thermofisher, Roche	Nein	Infectopharm, Pfizer	Nein	Mitglied: Paul Ehrlich Gesellschaft, Vorstand, Mitglied: DGI (Beirat), CAPNETZ (Vorstand), DGP (Mitglied), RKI (Wissenschaftlicher Berater), DGIM (Mitglied), DSG (Vorstand), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumonie, Sepsis, Antibiotika, Impfungen, Molekulare Erregerepidemiologie, Klinische Tätigkeit: klinikumsweiter Infektiologischer Konsildienst, ABS, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ABS Kurse (LÄK Thüringen/Sachsen), Infetkiouupdate, DGI Summerschool, Kurs Hygienebeauftragter Arzt (LÄK Thüringen)	Moderater thematischer Interessenkonflikte zu Reserveantibiotika zur Therapie der Pneumonie. COI: moderat: Da Reserveantibiotika keine Empfehlung beinhalteten, war eine Stimmenthaltung nicht notwendig. Der größte Teil der Interessenkonflikte befindet sich im Bereich von Impfungen und COVID, beides waren kein Thema der Leitlinie. Für COVID lediglich Verweis auf die bestehende Leilinie
PD Dr. Rademacher, Jessica	Shionogi	Shionogi, GSK, GILEAD	AstraZeneca, GSK, Chiesi, Esanum, MedUpdate, Boehringer Ingelheim, Berlin-Chemie	Nein	BMBF, DZIF, Infectopharm, Bayer, Insmmed, Novartis	Nein	Mitglied: Medizinischer Beirat Kartagener Syndrom und PCD e.V., Mitglied: Vorstand Deutsches Bronchiektasen Register PROGNOSIS, Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Leiterin Sektion Infektiologie, Mitglied: Mitglied Europäische Gesellschaft für	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie, hauptsächlich Interessenkonflikte im Bereich Bronchiektasen (hier kein Bezug zur Leitlinie), thematischer Bezug zu Reserveantibiotika Therapie bei HAP. COI: gering: Da es keine Empfehlung zu

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Pneumologie ERS, Mitglied: Principle Investigator Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pulmonale Infektionen, Bronchiektasen, Antibiotic Stewardship, Klinische Tätigkeit: Leiterin Antibiotic Stewardship, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitung des Antibiotic Stewardship Kurses MHH	Reserveantibiotika bei HAP gibt, resultierte keine Stimmenthaltung. Insgesamt gibt es nur sehr geringe Überschneidungen thematisch der Interessenkonflikte zur Leitlinie, sodass diese eine Leitungsposition nicht ausgeschlossen haben.
Prof. Dr. Rath, Peter-Michael	Nein	Nein	Vortrag bei Fortbildungsveranstaltung organisiert von BioMerieux	Nein	Nein	Nein	Mitglied: PEG, DMykG, DGHM, ASM, DGI, alle ohne Funktion, Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Diagnostik und Therapie invasiver Mykosen Molekulare Diagnostik bakteriellbedingter Erkrankungen Leitung des ECMM-Excellence-Centers for Clinical and Laboratory Mycology and Clinical Studies der European Confederation of Medical Mycology, Klinische Tätigkeit: Oberarzt an Institut für Med. Mikrobiologie zusätzlich mikrobiologisch-infektiologische Beratung klinisch tätiger KollegInnen	Sehr geringer bis kein thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Aus den sehr geringen Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig.
Prof. Dr. Rohde, Gernot	Nein	GlaxoSmithKline, GlaxoSmithKline, MSD / Merck, GlaxoSmithKline, MSD / Merck, Novartis, Sanofi-Aventis GmbH, Insmed	AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, DGP, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Roche Pharma, Streamedupl,	Nein	Nein	Nein	Nein	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Aus den Interessenskonflikten ergeben sich keine Konsequenzen für die Leitlinie, da kein direkter thematischer Bezug zu den Inhalten der Leitlinie bestehen. Keine Enthaltung bei der

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Insmmed, msd, pulmonX, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Bürgerhospital, DGP, Forum für Medizinische Fortbildung, GlaxoSmithKline, Insmmed, kwhc, LAEKH, med update europe GmbH, Meinhardt Congress, MSD Sharp T Dome GmbH, Novartis, Roche Pharma, Springer Medizin / Der Pneumologe, Takeda, Thieme Verlag, AstraZeneca, Biontech, GlaxoSmithKline, Intercongress GmbH, med update europe GmbH, Novartis, Sanofi-Aventis, Streamedup! GmbH, AstraZeneca,					Abstimmung im Rahmen der Konsensuskonferenz notwendig.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Insmmed, Janssen-Cilag, msd, Novartis, Pfizer, PneumoLive, Sanofi-Aventis, Streamedup! GmbH					
Dr. med. Salzer, Helmut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgruppenleiter in der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pulmonale Infektionen, insbesondere Pilzinfektionen, Klinische Tätigkeit: Pulmonale Infektionen	COI: keine: keine Konsequenzen
Prof. Dr. Schaaf, Bernhard	Nein	Nein	BMS	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumologische Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Infektiologie, Pneumologie und Intensivmedizin	COI: keine: keine Konsequenzen
Dr. med. Schreiter, Dierk	Nein	Nein	Berufsakademie Sachsen, Staatliche Studienakademie Plauen	Springer Verlag Thieme Verlag MWF, DÄV	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin, Mitglied: Bund Deutscher Chirurgen, Mitglied: Prüfungs- und Widerspruchskommission Spezielle Chirurgische Intensivmedizin der Sächsischen Landesärztekammer, Wissenschaftliche Tätigkeit: Intensivmedizin, Beatmungsmedizin, Klinische Tätigkeit: Intensivmedizin,	COI: keine: keine Konsequenzen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beatmungsmedizin	
Prof. Dr. Schweisfurth, Hans	keine	DGUHT	Nein	Nein	EU Projekt Horizon 2020 (965367)	keine	Mitglied: DGP, ATS, ERS, DGIM, WATL, PEG, DGSM, WASOG, MDGP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pneumonien, Feinstaub, ILD, siehe Publikationsliste als Anlage, Klinische Tätigkeit: Pneumologe als Chefarzt und Ärztlicher Direktor von pneumologischen Kliniken, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Pneumologische Fort- und Weiterbildung, Landesärztekammer Brandenburg, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine Konsequenzen
PD Dr. Sitter, Helmut	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Metaanalysen, Auswertung klinischer Studien, Entscheidungsfindungsanalysen, klin. Algorithmen	COI: keine: keine Konsequenzen
apl. Prof. Dr. nat. Unverzagt, Susanne	MHH Hannover, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM)	Berater-/Gutachtertätigkeit Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM)	Universitätsklinikum Erlangen Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., MHH Hannover, Klinik für Pneumologie, Martha-Maria Krankenhaus Halle-Dörlau gGmbH, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V., Universität	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für evidenzbasierte Medizin, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, Mitglied: European General Practice Research Network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematische Übersichten und Leitlinien zu verschiedenen Fachbereichen der Allgemeinmedizin, Kardiologie und Onkologie	COI: keine: keine Konsequenzen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
						Dresden, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., DontBePatient Intelligence GmbH Briener Straße7 80333 München , AWMF, Universität Leipzig, Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.		
Prof Weigand, Markus	Bbraun, Gilead, Böhringer Ingelheim	MSD, Gilead, Shionogi, Eumedica, Coulter, Biotest, Sedana, Sobi	Pfizer, MSD	Gilead	Köhler Chemie	Patent EP/25.10.17/EPA 17198330 Delta like ligand for diagnosing severe infections; Gründungsmitglied Delta Theragnostics GmbH	Mitglied: DeutscheSepsisgesellschaft, Mitglied: Beirat der PEG, Mitglied: DIVI, Mitglied: DGAI, Mitglied: BDA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sepsis, antiinfektive Therapie, perioperative Medizin, Klinische Tätigkeit: Anästhesiologie/Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: HIFIT und KAIMS	Moderater Themenbezug zur Leitlinien in den Bereich Therapie mit Reserveantibiotika und antimykotischer Therapie. COI: moderat: Da es bei der Abstimmung sowohl keine Empfehlung zur Therapie mit Reserveantibiotika als auch zur antimykotischen Therapie gab, ergibt sich hieraus keine Stimmenthaltung. Zu beiden Bereichen gibt es jeweils Tabellen (Tab. 19 und Tab. 21) bei denen alle verwendeten Präparate genannt werden. Das

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
								von Herrn Weigand geschriebene Kapitel TheraPiedauer hat keinen thematischen Bezug zu den Interessenkonflikten.
Prof. Dr. Welte, Tobias	Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) BMBF Förderung + post COVID Förderung des Landes Niedersachsen, klinische Studie zur nosokomialen Pneumonie mit Shionogi, MSD und Pfizer	MSD, Pfizer, Shionogi, Thermo-Fischer	MSD, Pfizer, Shionogi, Thermo Fischer	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Past Präsident European Respiratory Society + Mitglied der Task Force COVID19, Mitglied: Past Präsident Forum of International Respiratory Societies, Mitglied: Treasurer Biomed Alliance, Mitglied: Past Präsident Paul Ehrlich Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: pulmonale Infektionen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Stiftungsratsvorsitzender CAPNETZ Kuratoriumsvorsitzender Deutsche Lungenstiftung und Deutsche Sepsisstiftung	Geringer thematischer Bezug zur Leitlinie COI: gering: Da die thematischen Interessenkonflikte nicht in Relation zur einer Empfehlung stehen, ergibt sich hieraus keine Konsequenz in Bezug auf Leitungsposition oder Stimmenthaltung

5.2. Schlüsselfragen im PICO-Format

5.2.1. Fragestellung 1

Führt bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein Antibiotic Stewardship (ABS)-Programm zu einer geringeren Sterblichkeit, Therapiedauer, Liegezeit und Verordnung von Breitspektrum-Antibiotika im Vergleich zur Kontrollbehandlung ohne ABS?

Tabelle 7: PICO-Kriterien für Fragestellung 1 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome	Studiendesign
Erwachsene Patienten mit nosokomialer Pneumonie	ABS-Maßnahme (defined in underlying study)	Kein ABS	Sterblichkeit Therapiedauer Liegezeit Reduktion von Breitspektrumantibiotika	Systematische Übersichten, Metaanalysen, RCTs
ABS: Antibiotic Stewardship; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien Für die Entscheidung kritische Endpunkte sind fett markiert				

5.2.2. Fragestellung 2

Führt bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Herpes-Simplex-Virus (HSV)-Nachweis in der bronchoalveolären Lavage (BAL), die auf eine Antibiotika-Therapie nicht ansprechen eine Aciclovir Therapie zu einer geringeren Sterblichkeit und Liegezeit im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Standardtherapie?

Tabelle 8: PICO-Kriterien für Fragestellung 2 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome	Patient
Intubierte erwachsene Patienten mit nosokomialer Pneumonie, fehlendem Therapieansprechen und HSV in der BAL	Zusätzlich Aciclovir-Therapie	Standard-Therapie	Sterblichkeit, Liegezeit	Intubierte erwachsene Patienten mit nosokomialer Pneumonie, fehlendem Therapieansprechen und HSV in der BAL
BAL: bronchoalveolären Lavage ; HSV: Herpes-Simplex Virus				

5.2.3. Fragestellung 3

Führt bei Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie auf der Intensivstation eine zusätzliche inhalative Antibiotika-Therapie zu einer geringeren Sterblichkeit, Verweil- und Beatmungsdauer und höheren Eradikationsrate im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Standardtherapie?

Tabelle 9: PICO-Kriterien für Fragestellung 3 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients	Inhaled (aerosolized, nebulized) antibiotic therapy adjunctive to intravenous antibiotic therapy	Standard therapy	Mortality Lengths of stay Mechanical ventilation time Eradication rate

Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte kontrollierte Studie mit einem Einschluss von ≥ 50 Patienten

5.2.4. Fragestellung 4

Führt bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und MRE-Risiko eine initiale empirische Kombinationstherapie aus zwei Antibiotika zu einer geringeren Sterblichkeit, Therapiedauer, Liege-, ITS- und Beatmungsdauer im Vergleich zur Kontrollbehandlung mit Monotherapie?

Tabelle 10: PICO-Kriterien für Fragestellung 4 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Erwachsene Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Suche nach Sepsis) und MRE-Risiko Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne septischen Schock	Kombinationstherapie aus zwei Antibiotika („double Gram-negative coverage“)	Monotherapie	Sterblichkeit, Therapieversagen Liegezeit Beatmungsdauer ITS-Dauer
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte kontrollierte Studie mit einem Einschluss von ≥ 50 Patienten			

5.2.5. Fragestellung 5

1. Führt bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Deeskalation von einer initialen Kombinations- auf eine Monotherapie bei klinischem Ansprechen zu einer geringeren Sterblichkeit, Liege- und Beatmungsdauer, Antibiotika-Tagen, rekurrenten Infektionen und Auftreten von akutem Nierenversagen sowie einer verbesserten Selektion multiresistenter Erreger im Vergleich zur Beibehaltung der initial gegebenen Therapie?
2. Führt bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Therapie-Anpassung (Deeskalation) entsprechend des mikrobiologischen Ergebnisses zu einer geringeren Sterblichkeit, Liege- und Beatmungsdauer, Antibiotika-Tagen, rekurrenten Infektionen und Auftreten von akutem Nierenversagen sowie einer verbesserten Selektion multiresistenter Erreger im Vergleich zur Beibehaltung der initial gegebenen Therapie?

Tabelle 11: PICO-Kriterien für Fragestellung 5 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Patienten mit nosokomialer Pneumonie	Deeskalation (Therapieanpassung) 1. bei klinischem Ansprechen von einer initialen Kombinations- auf eine Monotherapie 2. entsprechend des mikrobiologischen Ergebnisses	Initial gegebene Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Sterblichkeit • Beatmungsdauer • Verweildauer • Antibiotika-Tage • akutes Nierenversagen • Selektion multiresistenter Erreger • recurrente Infektionen
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder konfounderadjustierte vergleichende Studie			

5.2.6. Fragestellung 6

Führt bei klinisch stabilen Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine Therapiedauer von 7-9 Tagen zu einer geringeren Sterblichkeit, Liegedauer, Relaps-Rate und erhöhter Selektion multiresistenter Erreger sowie klinischer Heilung im Vergleich zu einer Therapiedauer von 10-14 Tagen?

Tabelle 12: PICO-Kriterien für Fragestellung 6 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Klinisch stabile erwachsene Patienten mit nosokomialer Pneumonie	Therapiedauer von 7-9 Tagen	Therapiedauer von 10-14 Tagen	<ul style="list-style-type: none"> • Sterblichkeit • Liegedauer (ITS, Krankenhaus) • Selektion multiresistenter Erreger • Rückfall-Rate • Klinische Heilung
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte klinische Studien			

5.2.7. Fragestellung 7

Führt bei bestimmten Patientengruppen (Sepsis, erhöhter GFR, resistente Erreger) und nosokomialer Pneumonie eine prolongierte Betalaktam-Therapie zu einer geringeren Sterblichkeit, Nebenwirkungen und antibiotikaresistenten Bakterien sowie einer verbesserten klinischen Heilung im Vergleich zu einer intermittierenden Betalaktam-Therapie?

Tabelle 13: PICO-Kriterien für Fragestellung 7 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Patients with HAP/VAP AND sepsis OR septic shock OR high glomerular filtration rate OR multiresistant pathogen	Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics	Intermittent infusion of beta-lactam antibiotics	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • clinical cure • adverse events • occurrence of antibiotic resistant bacteria
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte klinische Studien			

5.2.8. Fragestellung 8

Führt bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie die bronchoskopische Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret zu einer geringeren Antibiotika-Anwendung (z.B. Tage mit Antibiotika), geringeren Sterblichkeit, weniger Beatmungstagen und einer erhöhten Rate an adäquaten Therapien im Vergleich zu einer Diagnostik im Trachealsekret?

Tabelle 14: PICO-Kriterien für Fragestellung 8 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Beatmete Patienten mit HAP/VAP	Bronchoskopische Diagnostik	Trachealsekret	<ul style="list-style-type: none"> • Letalität, • Beatmungstage, • Antibiotika-Tage • Rate adäquater Therapien
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte klinische Studien			

5.2.9. Fragestellung 9

Führt bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine PCT-basierte Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardbehandlung ohne PCT zu einer Reduktion der Behandlungszeit mit Antibiotika, der Sterblichkeit und Behandlungsdauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus im Vergleich zur Standardtherapie?

Tabelle 15: PICO-Kriterien für Fragestellung 9 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control	Outcome
Erwachsene Patienten mit HAP/VAP	PCT-basierte Therapiekontrolle	Standardtherapie ohne PCT-basierte Therapiekontrolle	<ul style="list-style-type: none"> • Sterblichkeit, • Antibiotika-Tage • Behandlungszeit im Krankenhaus • Behandlungszeit auf ITS
PCT: Procalcitonin; ITS: Intensivstation Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse, randomisierte klinische Studien oder prospektive Kohortenstudien mit konfounderadjustierten Ergebnissen			

5.2.10. Fragestellung 10

Führt bei nicht-neutropenen Patienten mit beatmeten auf der Intensivstation eine Diagnostik auf Aspergillen aufgrund der frühzeitig verabreichten adäquaten Antimykotika-Therapie mit einer geringeren Sterblichkeit im Vergleich zur Standarddiagnostik?

Auf Grundlage des „Linked Evidence“ –Konzeptes wurde in einem ersten Schritt nach systematischen Übersichten zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie zur Diagnose eines positivem Aspergillen-Status gesucht

Tabelle 16: PICO-Kriterien für Fragestellung 10 mit Einschlusskriterien zur diagnostischen Güte

Patient	Intervention (Indextest)	Control (Referenztest)	Outcome
non-neutropenic patients (with VAP)	Galactomannan (GM) test, lateral flow device, lateral flow assay, Aspergillus culture, PCR for Aspergillus spezies; each from serum and/or from bronchoalveolar lavage (BAL))	GM test from BAL (the gold-standard is usually Aspergillus culture and histopathology from lung tissue biopsy, but because of high risks this procedure is usually not done in intensive care patients and GM test from BAL is commonly accepted as the gold standard)	<ul style="list-style-type: none"> • sensitivity • specificity
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse			

Anschließend wurde nach Studien zu möglichen Behandlungsoptionen bei Patienten mit positivem Aspergillen-Status und deren Wirksamkeit auf die Sterblichkeit gesucht.

Tabelle 17: PICO-Kriterien für Fragestellung 10 mit Einschlusskriterien zur Behandlungsoptionen bei positivem Test

Patient	Intervention	Control	Outcome
nicht-neutropene Patienten mit VAP mit positivem Aspergillen-Status	First-line: Isavuconazole, voriconazole, posaconazole, micafungin, caspofungin,	keine oder später einsetzende Antimykotika-Therapie	Sterblichkeit

	liposomal Amphotericin B, Amphotericin B lipid complex	oder andere Substanzen	
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte klinische Studien			

5.2.11. Fragestellung 11

Schlüsselfrage 11: Führt bei beatmeten Patienten mit Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie eine Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik mit einer geringeren Sterblichkeit, Dauer der Antibiotika-Therapie und Zeit bis zur Deeskalation im Vergleich zur Standarddiagnostik?

Tabelle 18: PICO-Kriterien für Fragestellung 11 mit Einschlusskriterien

Patient	Intervention	Control)	Outcome
Ventilator-associated pneumonia mechanically ventilated patients	Multiplex-PCR (polymerase chain reaction)	Standard microbiological diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Length of antibiotic therapy • Time to Deescalation of therapy
PCR: Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)			
Design: systematische Übersicht/ Metaanalyse oder randomisierte kontrollierte Studien			

5.3. Auswahl evidenzbasierter Leitlinien

Auf der Grundlage der unter 5.8.1 beschriebenen Strategien wurden insgesamt 138 Referenzen gescreent und vier Leitlinien (8-11) sowie ein NICE-Evidenzbericht (12) eingeschlossen (siehe Tabelle 19). Drei Leitlinien basieren auf systematischen Suchabfragen, die bereits 5 Jahre zurückliegen (8, 9, 11), während die NICE-Leitlinie und der zugehörige Evidenzbericht auf einer Suche bis zum Oktober 2019 basieren (10, 12). Aus diesem Grund erfolgte eine Bewertung der methodischen Qualität sowie eine Extraktion der relevanten Empfehlungen ausschließlich für die NICE-Leitlinie (10). Der NICE-Bericht (12) beschreibt keine Strategie vergleicht den Einsatz von Ceftolozan und Tazobactam und wurde nicht in diesen Bericht eingeschlossen.

Tabelle 19: Charakterisierung der identifizierten Leitlinien und Evidenzberichte

Name (Referenz)	Kurztitel	Herausgeber	Letzte Suche	Land
DGAI 2017 (11)	Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Registriernummer 010-013)	AWMF	05/2016	Deutschland
Kalil 2016 (8)	Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society	IDSA ATS	11/2015	America
NICE 2019a (10)	Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing	NICE	10/2019	UK
NICE 2019b^a (12)	Antimicrobial prescribing: ceftolozane with tazobactam for treating hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia - evidence summary	NICE	10/2019	UK
Torres 2017 (9)	International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia	ERS/ESICM/ESCMID/ALAT	12/2014	International

5.4. Studienauswahl

5.4.1. Fragestellung 1

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1322 Referenzen identifiziert werden. Insgesamt 33 Volltexte wurden gelesen und anschließend wurden 15 Veröffentlichungen zu 6 systematischen Übersichten und 7 randomisierten Studien eingeschlossen und extrahiert. Zusätzlich konnten 4 laufende Studien identifiziert werden. Von der Gruppe wurden 11 Studien zur Verfügung gestellt (3 systematische Übersichten, 2 RCTs, 6 retrospektive Studien). Diese wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft. Vier dieser Arbeiten wurden eingeschlossen. Eine Cochrane-Review wurde ausgeschlossen (13), da eine aktuellere Arbeit identifiziert werden konnte. Zusätzlich wurden 6 Studien ausgeschlossen, da diese als retrospektive Kohortenstudie durchgeführt wurden (14-17), keine Vergleichsgruppe enthielten (18) oder nicht auf einer systematischen Suche basierten (19) (siehe 5.10). Die Suche wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

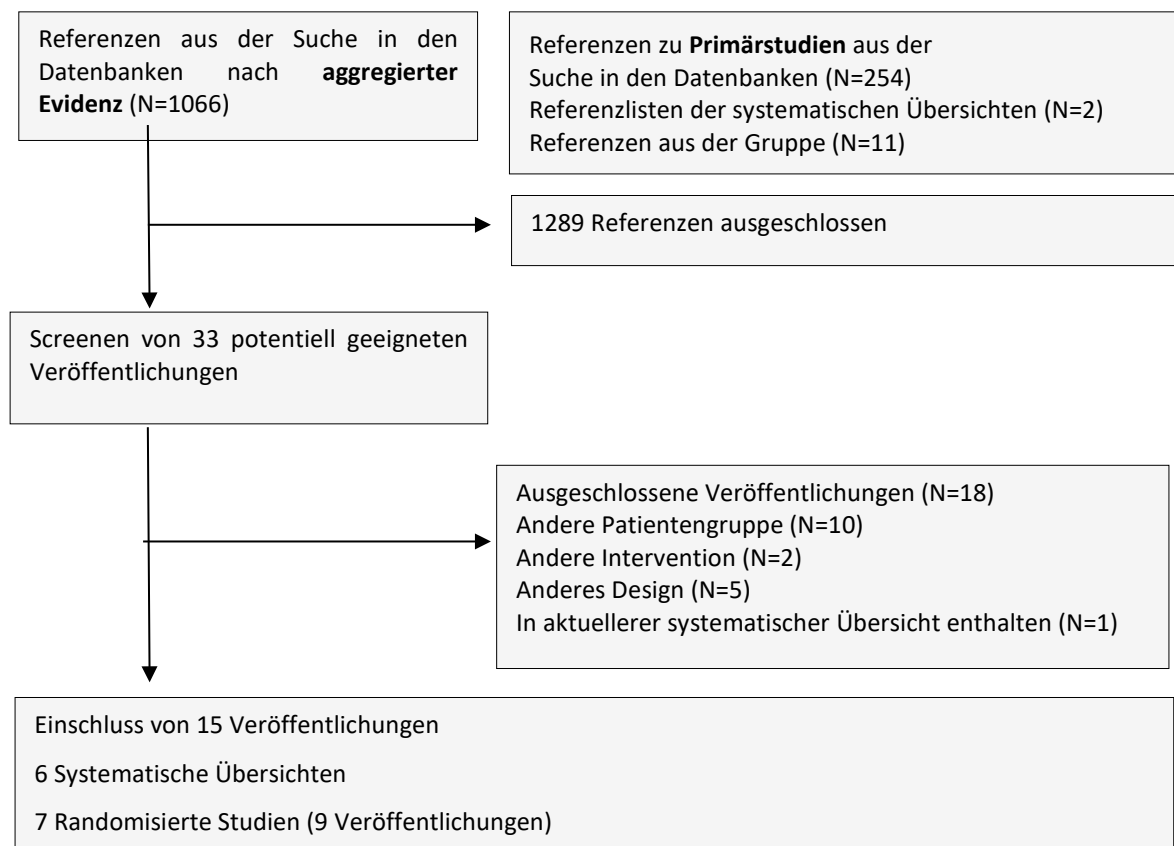


Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit eines ABS-Programms (Fragestellung 1)

5.4.2. Fragestellung 2

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten eine systematische Übersicht (20) und eine randomisierte Studie (21) identifiziert werden. Die randomisierte Studie wurde in die systematische Übersicht, nicht aber in die dort berichteten Metaanalysen zur Sterblichkeit im Krankenhaus, innerhalb von 30 Tagen und auf der Intensivstation einbezogen. Die Suche wird in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

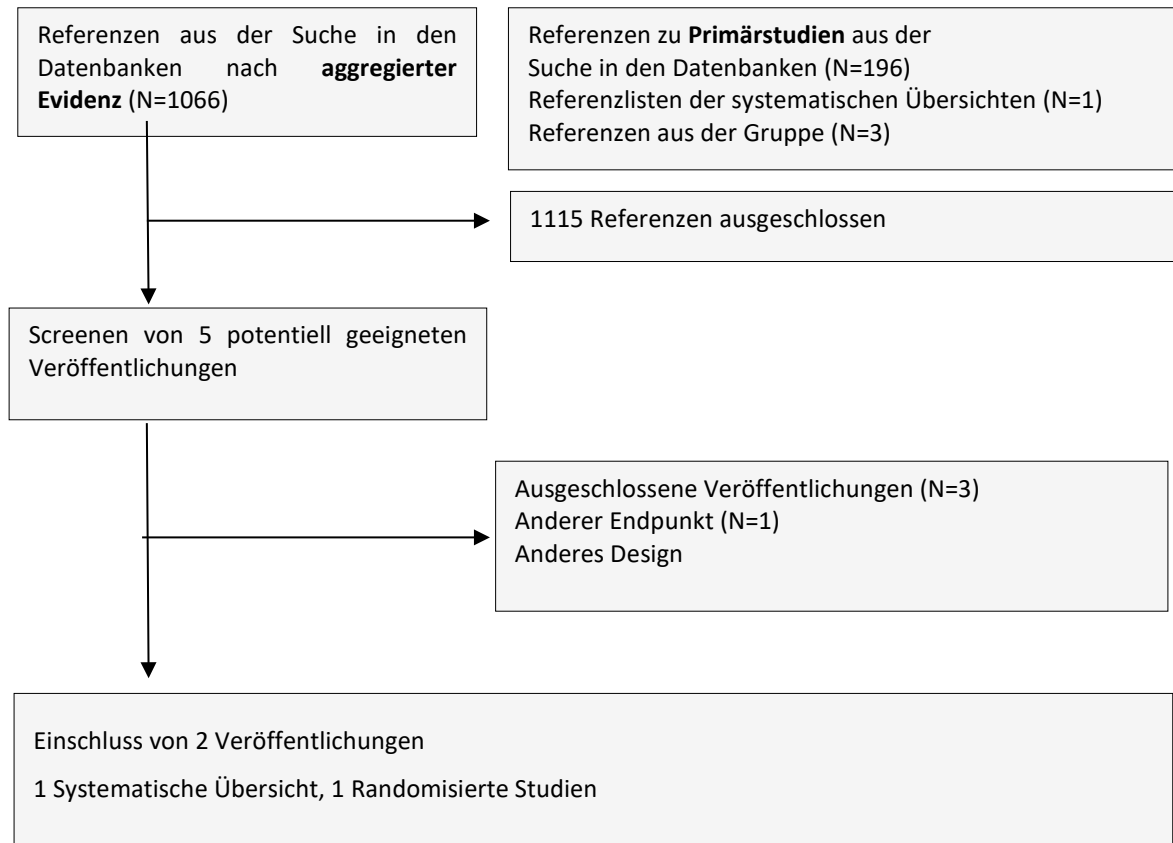


Abbildung 2: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit von Aciclovir (Fragestellung 2)

5.4.3. Fragestellung 3

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1066 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 24 Referenzen zu Primärstudien identifiziert werden. Von der Gruppe wurden 11 Studien zur Verfügung gestellt (zwei systematische Übersichten, eine nicht-systematische Übersicht, 3 randomisierte kontrollierte Studien, 5 nicht-randomisierte Studien). Diese wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft.

Es wurden 17 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und vier systematische Übersichten in die Bewertung eingeschlossen (22-25). Diese sind mit den in ihnen eingeschlossenen Studien im Kapitel (26) im Anhang dieser Arbeit gelistet. Aus den Empfehlungen der Gruppe wurde eine systematische Übersicht (24) in die Evidenzbewertung eingeschlossen, welche auch durch die systematische Suche identifiziert werden konnte.

Alle weiteren von der Gruppe zur Verfügung gestellten Studien einschließlich der zweiten systematischen Übersicht (27) und randomisierten Studien (28-30) wurden im Volltextscreening geprüft und anschließend ausgeschlossen, da alle eingeschlossenen Studien in zwei aktuelleren systematischen Übersichten (23, 25) enthalten waren. Insgesamt 13 Studien wurden geprüft und ausgeschlossen, weil alle eingeschlossenen Studien in anderen, aktuelleren systematischen Übersichten enthalten waren (27-31), die Studien nicht randomisiert als retrospektive Kohortenstudie bzw. Fall-Kontrollstudie durchgeführt wurden (32-36), es sich um eine nicht-systematische Übersicht handelt (37), die Übersichtsarbeit eine Patienten mit einer breiteren Indikation einschloss (38) oder andere Endpunkte als in geplant, berichtet wurden (26).

Die Suche wird in Abbildung 3 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

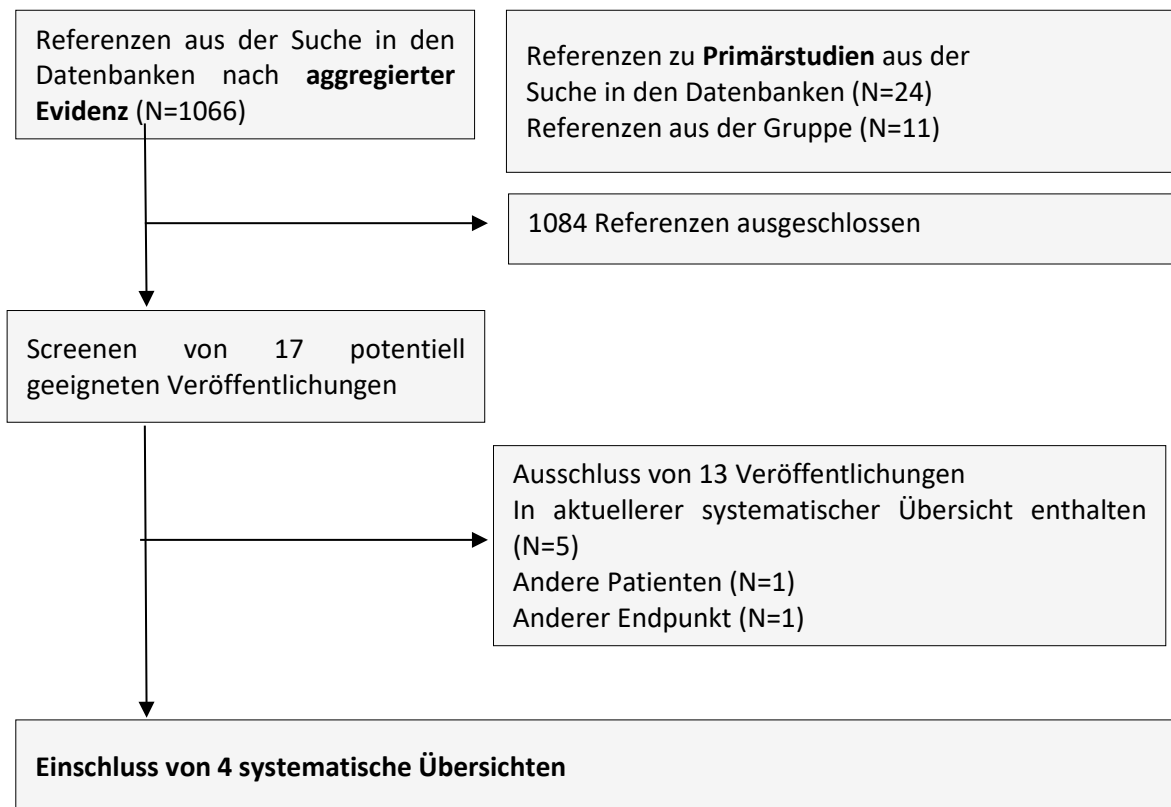


Abbildung 3: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Fragestellung 3)

5.4.4. Fragestellung 4

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1066 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 238 Referenzen zu Primärstudien identifiziert wurden. Insgesamt 34 Volltexte wurden gelesen und anschließend wurden neun Veröffentlichungen zu acht systematischen Übersichten (39-46) und einer in diese nicht eingeschlossenen randomisierten Studie (47) eingeschlossen, bewertet und extrahiert. Von der Gruppe wurden 13 Studien zur Verfügung gestellt (2 systematische Übersichten, 3 randomisierte kontrollierte Studien, 7 nicht-randomisierte Studien). Diese wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft. Zwei systematischen Übersichten (40, 44) wurden in die Evidenzbewertung eingeschlossen.

Insgesamt 25 Studien wurden geprüft und ausgeschlossen, da diese in systematischen Übersichten enthalten sind (48-53), Patienten mit Sepsis aus der Studie ausgeschlossen wurden und Mortalität als Endpunkt nicht berichtet wurde (54), die Kombinationstherapie verschiedene Darreichungsformen der antibiotischen Therapien untersucht (55, 56) oder auch eine Behandlung mit Monotherapie umfasst (57), die Vergleichsgruppe nicht ausschließlich Monotherapien einschließt (58), die Studien als nicht-randomisierte Studien durchgeführt wurden oder weniger als 50 Patienten einschlossen (59-71) oder die Suche ausschließlich den Zeitraum bis 2002 abdeckt (72).

Die Suche wird in Abbildung 4 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

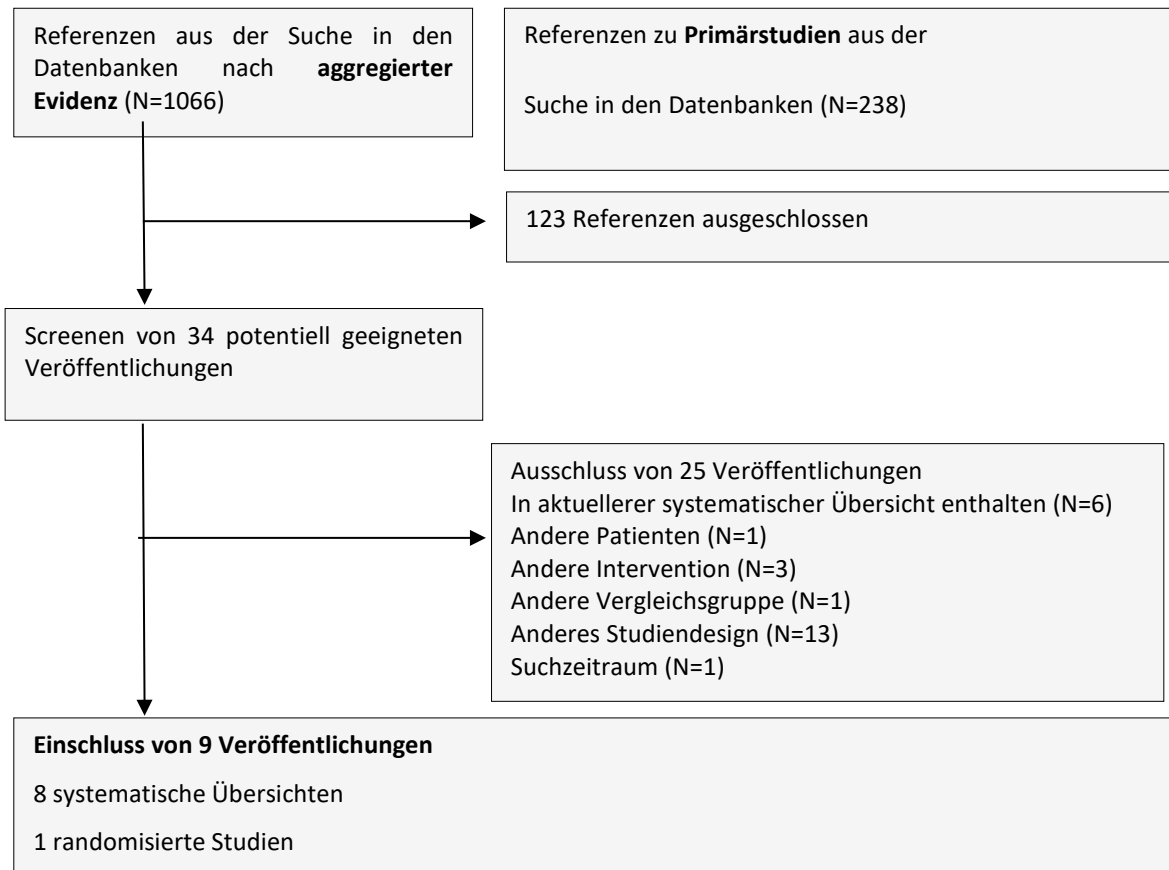


Abbildung 4: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)

5.4.5. Fragestellung 5

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1066 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 69 Referenzen zu Primärstudien identifiziert wurden. Von der Gruppe wurden vier zusätzliche Studien zur Verfügung gestellt, geprüft und es wurde eine Studie (73) eingeschlossen. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft. Zusätzlich wurden alle geeigneten systematischen Übersichten auf Primärstudien zu Deeskalationstherapien gescreent und anhand des Titels und der Beschreibung in den Übersichten geeignete Studien wurden im Volltext geprüft.

Es wurden 42 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und anschließend konnten fünf systematische Übersichten (74-78) und acht konfounderadjustierte vergleichende Kohortenstudien (73, 79-85) in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt 27 Studien wurden geprüft und ausgeschlossen, weil diese Patienten mit einer anderen Indikation einschlossen und keine Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit nosokomialer Pneumonie berichten (86), die Intervention nicht den in geplanten Kriterien entsprach (87-89), Ergebnisse für einen anderen Vergleich berichtet wurden (90-94), ausschließlich Ergebnisse für nicht geplante Endpunkte berichtet wurden (95-99) oder die berichteten Ergebnisse nicht auf randomisierten oder konfounderadjustierten Analysen basieren, so dass von einem hohen Selektionsbias auszugehen ist (100-110), die Übersichtsarbeiten nicht systematisch durchgeführt wurden (111, 112)

Die Suche wird in Abbildung 5 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

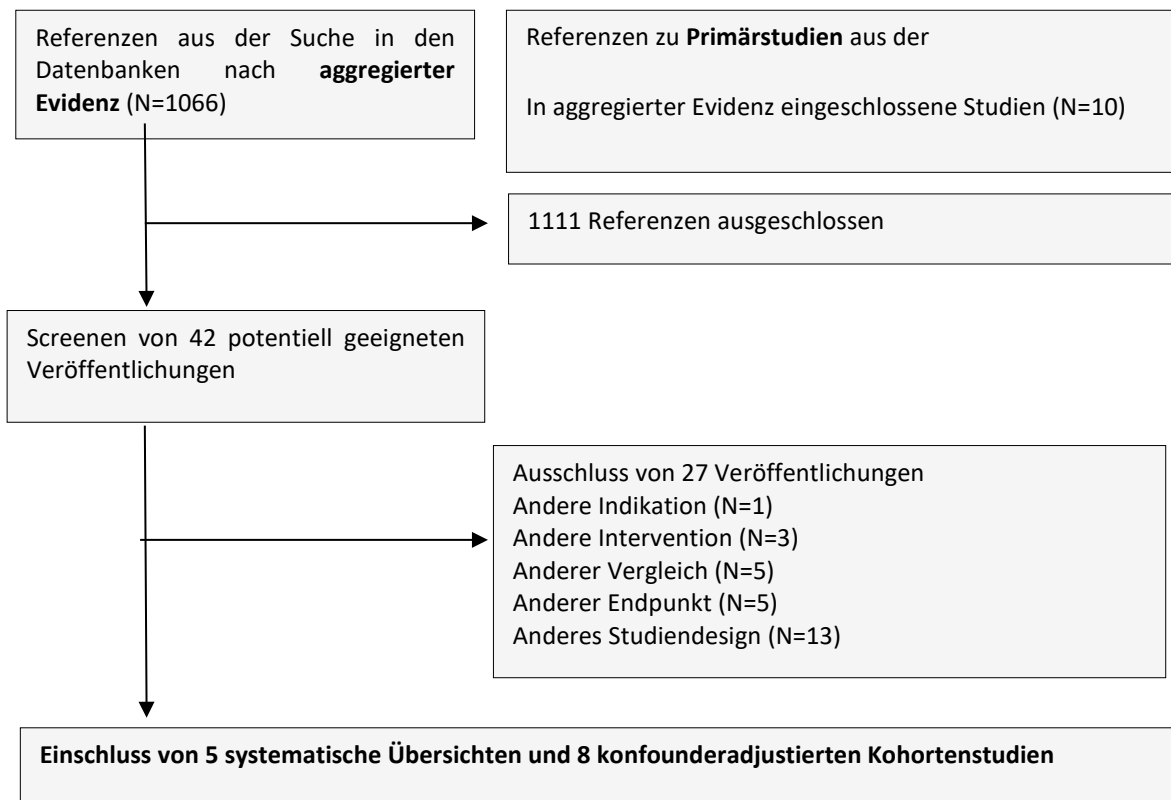


Abbildung 5: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zur Wirksamkeit einer Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)

5.4.6. Fragestellung 6

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1122 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 210 Referenzen zu Primärstudien identifiziert wurden. Von der Gruppe wurden zehn zusätzliche Studien zur Verfügung gestellt und geprüft. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft.

Es wurden 19 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und anschließend konnten fünf randomisierte Studien (113-117) und zwei systematische Übersichten (89, 118) in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt zehn Studien wurden im Volltext geprüft und ausgeschlossen, weil diese Leitlinien betreffen, deren Evidenz auf einer systematischen Suche basiert, welche mehr als fünf Jahre zurückliegt (8, 9), zwei Studie bisher nicht final veröffentlicht wurden (119, 120), eine Studie eine kürzere Therapiedauer von nur drei Tagen umfasst und diese mit einer Therapiedauer nach Ermessen des Arztes vergleicht (121), aktuellere Versionen der systematischen Übersichten vorliegen, welche alle eingeschlossenen Studien umfassen (122, 123) oder die Arbeiten auch indirekte Evidenz zu anderen Indikationen umfassen und keine Subgruppenanalysen für Patienten mit nosokomialer Pneumonie umfassen (124-126)

Die Suche wird in Abbildung 6 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

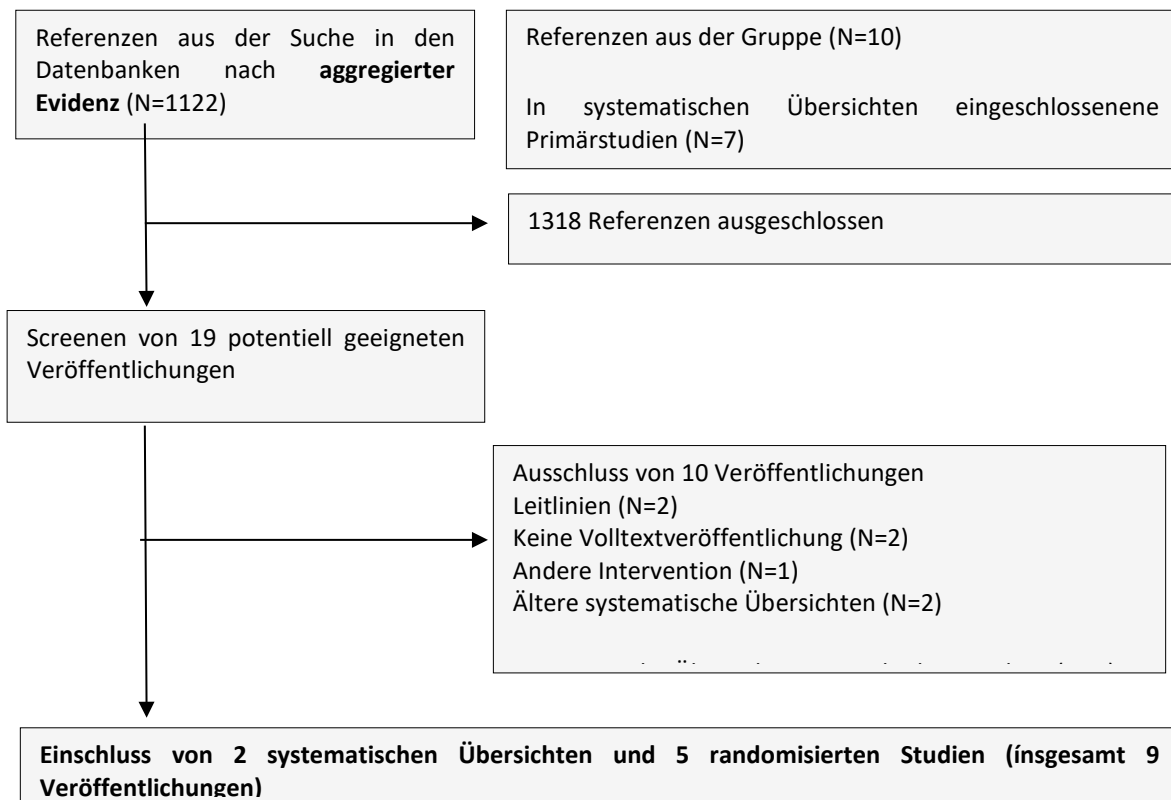


Abbildung 6: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 6)

5.4.7. Fragestellung 7

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1122 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 21 Referenzen zu Primärstudien identifiziert werden. Von der Gruppe wurden zwei zusätzliche systematische Übersichten zur Verfügung gestellt und geprüft. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft.

Es wurden 18 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und anschließend konnten fünf systematische Übersichten (127-131) in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt 13 Arbeiten wurden im Volltext geprüft und ausgeschlossen, weil diese Studien in die eingeschlossenen systematischen Übersichten eingeschlossen wurden (132-139), andere Vergleiche betreffen (140), nicht randomisiert durchgeführt wurde (141), die Studie noch läuft oder bisher keine Ergebnisse veröffentlicht wurden (142, 143) oder die Übersichtsarbeit auf einer sehr alten Suche basiert (144).

Die Suche wird in Abbildung 7 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

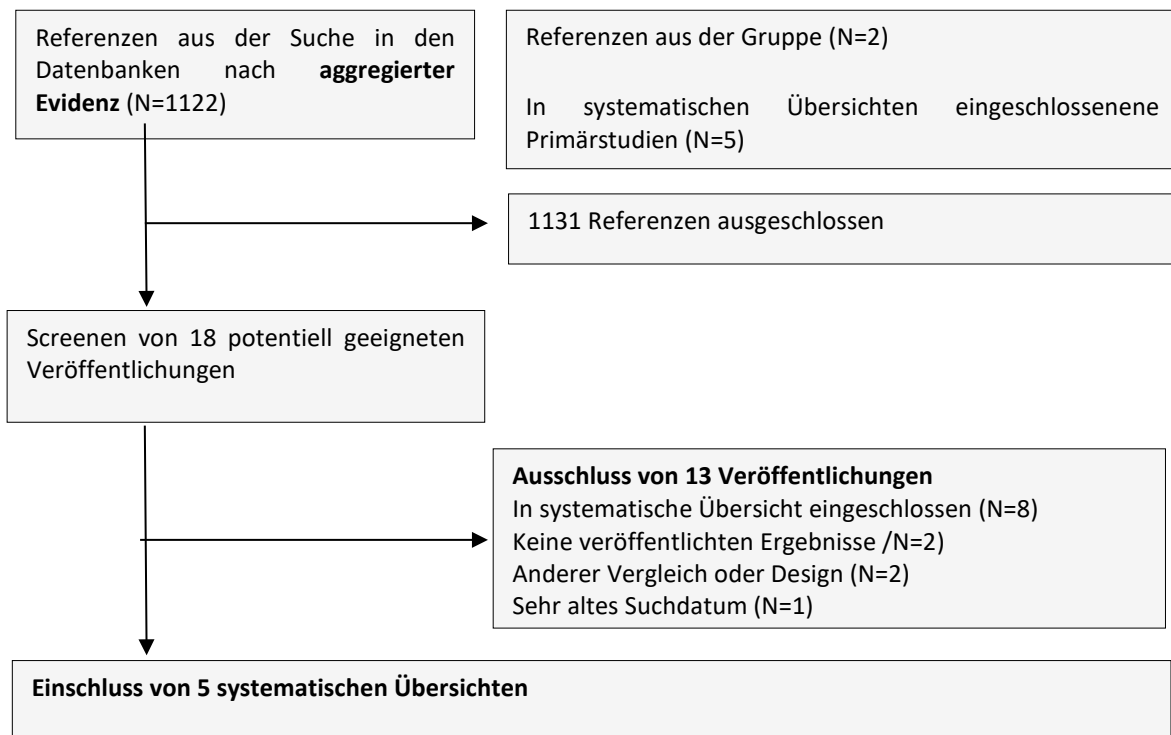


Abbildung 7: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 7)

5.4.8. Fragestellung 8

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1122 Referenzen zur aggregierten Evidenz und neun potentiell relevante Referenzen identifiziert wurden. Von der Gruppe wurden zehn Referenzen zur Verfügung gestellt und geprüft. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft. Fünf dieser Studien wurden in diesen Bericht eingeschlossen.

Es wurden 25 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und anschließend konnten eine systematische Übersicht (145) und fünf randomisierte Studien (146-150) in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt 19 Arbeiten wurden im Volltext geprüft und ausgeschlossen, weil diese Patienten mit einer anderen Indikation (außerhalb des Krankenhauses erworbener Pneumonie) einschlossen (151), eine andere Intervention untersuchten (152), andere Endpunkte (i.d.R. ausschließlich Parameter zur diagnostischen Güte einer Bronchoskopie berichteten (153-163), alle eingeschlossenen randomisierten Primärstudien in die systematische Übersicht von Berton 2014 eingeschlossen wurden (164-166), keine randomisierte Zuordnung der Studienteilnehmer erfolgte (167, 168) oder keine systematische Übersicht vorlag (169).

Die Suche wird in Abbildung 8 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

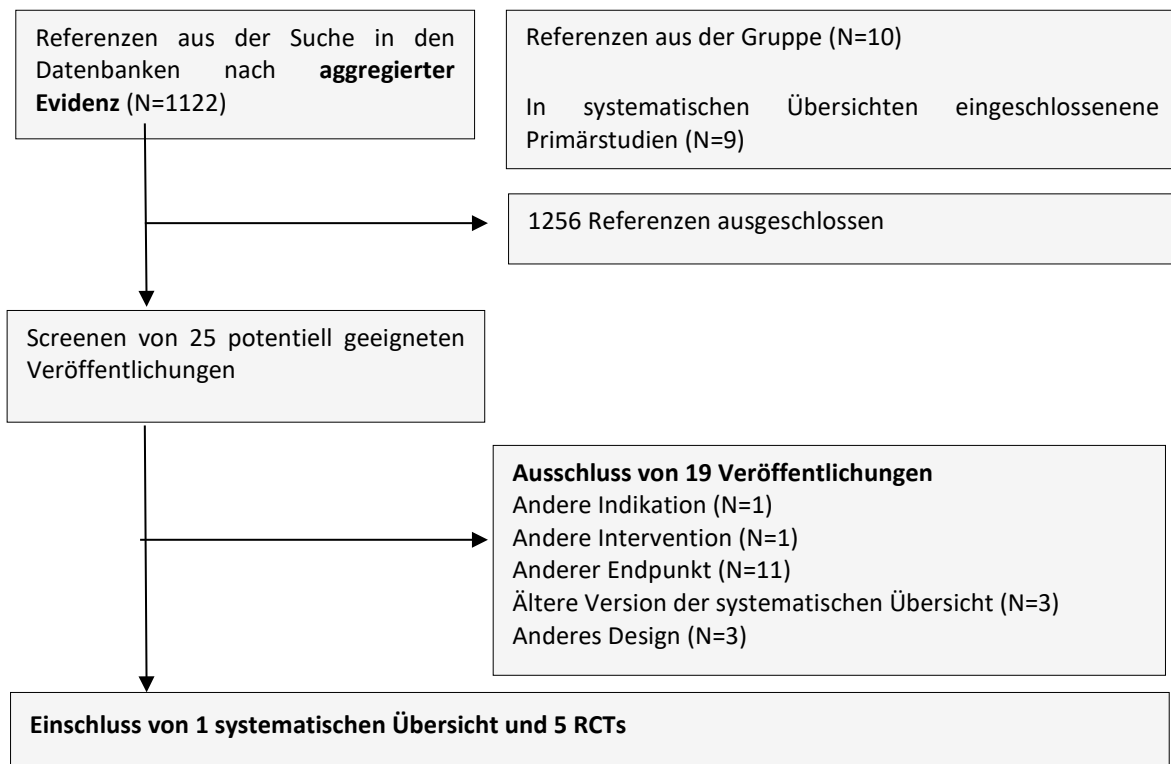


Abbildung 8: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopische Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 8)

5.4.9. Fragestellung 9

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1122 Referenzen zur aggregierten Evidenz und fünf potentiell relevante Referenzen (170-174) identifiziert wurden. Von der Gruppe wurden fünf Referenzen (175-179) zur Verfügung gestellt und geprüft. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft. Alle zur Verfügung gestellten randomisierten Studien wurden in die Bewertung eingeschlossen. Die zur Verfügung gestellte methodisch sehr gute systematische Übersicht (178) wurde nicht eingeschlossen, da aktuellere systematische Übersichten (170, 180) im Rahmen der Suche identifiziert werden konnten.

Es wurden 28 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und anschließend konnten zwei systematische Übersichten (170, 180) und fünf Primärstudien mit sechs Veröffentlichungen (176, 181-185) in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt 20 Arbeiten wurden im Volltext geprüft und ausgeschlossen, weil diese vorrangig Patienten mit einer anderen Indikation wie außerhalb des Krankenhauses erworbener Pneumonie einschlossen oder Patienten mit Pneumonie nicht randomisierten (186-194), ausschließlich Ergebnisse zur diagnostischen und prognostischen Güte berichteten (171) oder die systematischen Übersichten auf indirekter Evidenz und vor 2019 erfolgten Suche basieren (173, 174, 178, 195-200).

Die Suche wird in Abbildung 9 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

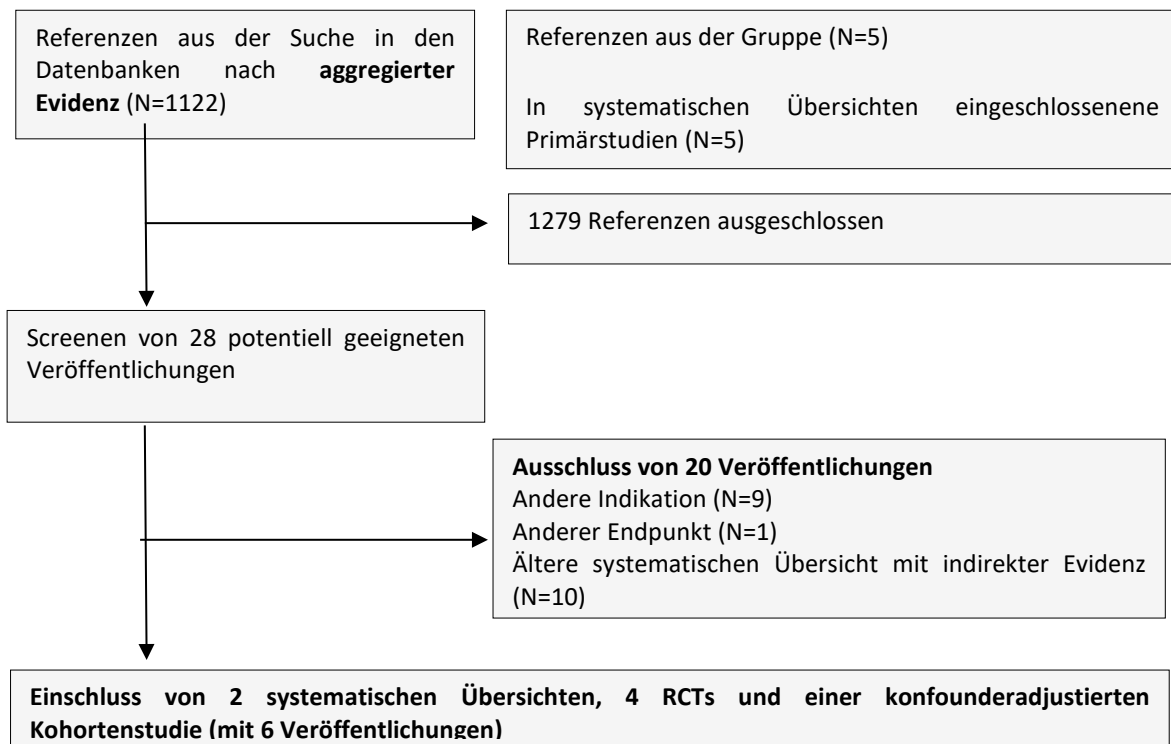


Abbildung 9: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9)

5.4.10. Fragestellung 10

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1122 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 86 Referenzen zu Primärstudien identifiziert wurden. Von der Gruppe wurden 25 Studien zur Verfügung gestellt und geprüft. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft. Von diesen wurden eine der zur Verfügung gestellten systematischen Übersichten (201) zur diagnostischen Güte, zwei systematische Übersichten zur therapeutischen Wirksamkeit (202, 203) sowie zwei zusätzliche randomisierte Studien eingeschlossen (204, 205) in die Bewertung eingeschlossen.

Es wurden 31 potentiell geeignete Arbeiten gelesen und anschließend konnten zwei systematische Übersichten zur diagnostischen Güte (201, 206), zwei systematische Übersichten zur Wirksamkeit (202, 203) sowie zwei zusätzliche randomisierte Studien (204, 205) in die Bewertung eingeschlossen werden.

Insgesamt 25 Veröffentlichungen wurden im Volltext geprüft und ausgeschlossen, weil diese Fragen zur diagnostischen Güte in einer einzelnen Studie untersuchen oder die systematische Übersicht nicht auf einer systematischen Suche basierte (207-220) oder keine Ergebnisse zur diagnostischen Güte berichteten.(221, 222). Zum therapeutischen Nutzen wurden nicht-randomisierte Studien (223, 224) und nicht-vergleichende Studien (225, 226), eine Studie zu Patienten mit Malignitäten und nach Transplantationen, bei denen nicht von einer Übertragbarkeit der Evidenz ausgegangen wurden (227), eine Studie, welche beatmete Patienten (228) und eine weitere, welche Patienten mit Aspergillen ausschließt (229), eine prognostische Studie, welche Patienten mit und ohne Aspergillusbefall hinsichtlich ihrer

Prognose vergleicht (230) sowie eine in eine der oben angegebenen systematischen Übersichten eingeschlossene Studie (231) ausgeschlossen

Die Suche wird in Abbildung 10 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

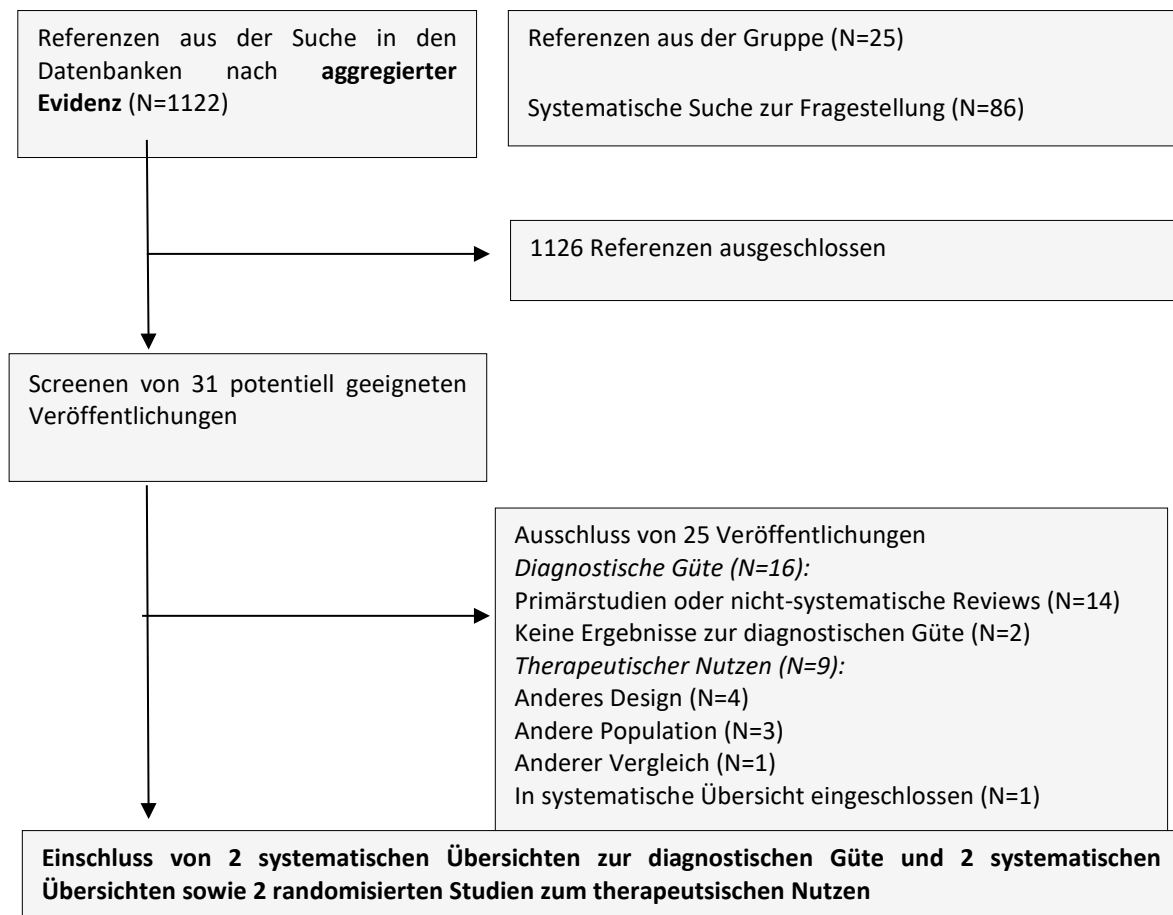


Abbildung 10: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Teststrategie auf Aspergillus und dem zeitnahen Einsatz adäquater Antimykotika zur Reduktion der Sterblichkeit (Fragestellung 10)

5.4.11. Fragestellung 11

Auf der Grundlage der in im Anhang beschriebenen Strategien (siehe 5.8.2 und 5.8.3) konnten 1122 Referenzen zur aggregierten Evidenz und 343 spezifische Referenzen zur Fragestellungen zu systematischen Übersichten, Metaanalysen und RCTs identifiziert wurden. Von der Gruppe wurden 15 Studien zur Verfügung gestellt und geprüft. Alle Studien wurden zum Aufstellen der Suchstrategie genutzt und anschließend anhand der Einschlusskriterien geprüft.

Von diesen wurden drei randomisierte Studien (232-234) in die Bewertung eingeschlossen.

Insgesamt 18 Veröffentlichungen wurden im Volltext geprüft und ausgeschlossen, weil diese

- ausschließlich Ergebnisse zur diagnostischen Güte (235-241) berichteten

- nicht in dieser Fragestellung festgelegten Endpunkten (242) berichten, alle Patienten mittels PCR untersuchten (18, 243, 244), so dass der geplante Vergleich nicht erfolgte
- die Studien nicht-randomisiert (245-247) bzw. die Übersichtsarbeit nicht systematisch durchgeführt wurden (169) und dieser Evidenzbericht ausschließlich Studien des höchsten verfügbaren Evidenzgrades einschließt oder
- Ergebnisse einer viralen PCR ausgewertet wurden (248-250).

Die Suche wird in Abbildung 11 zusammenfassend dargestellt, eine Liste der eingeschlossenen Studien ist unter 5.9 zu finden und die ausgeschlossenen Studien sind mit ihren Ausschlussgründen unter 5.10 zusammengestellt.

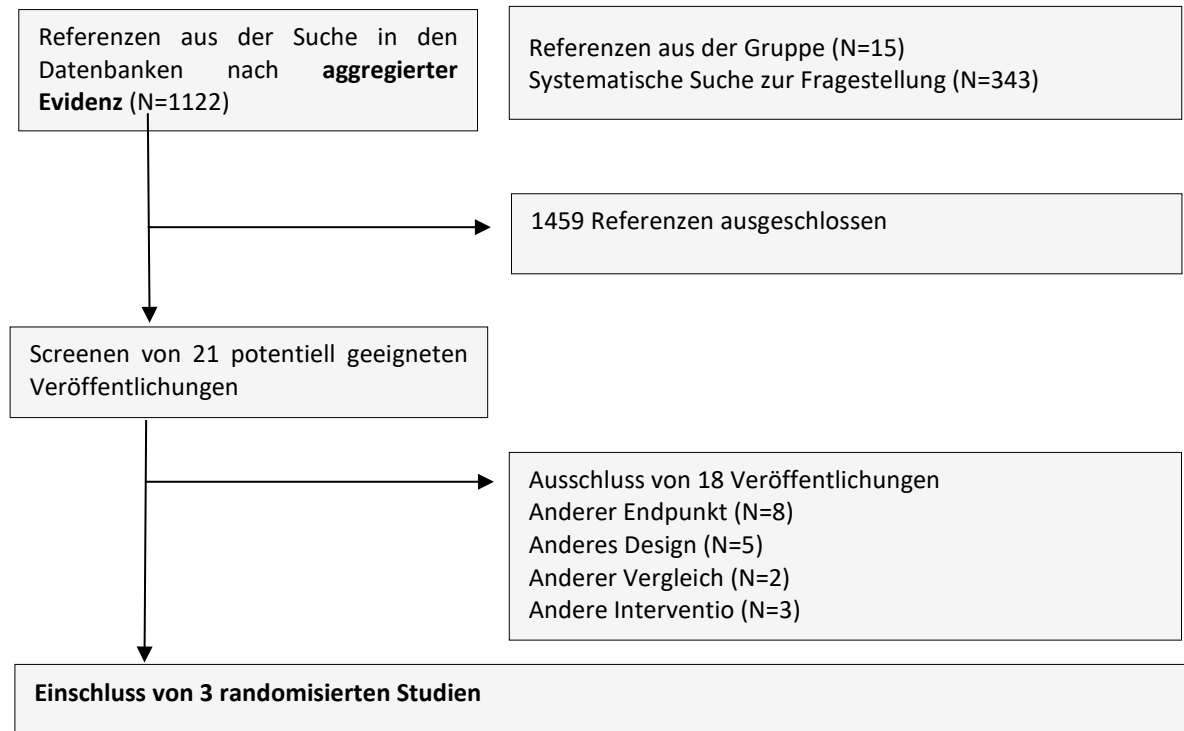


Abbildung 11: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassoziierte Pneumonie (Fragestellung 11)

5.5. Bewertung der methodischen Qualität

5.5.1. Fragestellung 1

Systematische Übersichten

Tabelle 20: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 1)

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studien-charakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Ambaras Khan 2018	😊	😞	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊 ^{e, g}	😊 ^{f, g}	😊 ^g	😞 ^h	moderat
Davey 2017	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^g	😊 ^{g, i}	😊 ^g	😊 ^g	keine
Kaki 2011	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😞 ^h	😊 ^d	😊 ^k	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	hoch
Monmaturapoj 2021	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊	😊	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	gering
Paul 2016	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😞 ^h	moderat
Schuts 2016	😊	😊	😊 ^a	😞 ^j	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊	😊 ^g	😊 ^{g, i}	😊 ^g	😊 ^g	gering

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und/oder Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
 b: Datenextraktion durch 1 Autor mit Kontrolle durch 2. Autor
 c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben
 d: fehlende Details in der Beschreibung der Studienpopulation
 e: Metaanalysen basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern
 f: kann aus Tabellen entnommen und abgeleitet werden
 g: GRADE-Bewertung liegt vor
 h: nicht beschrieben
 i: getrennte Beschreibung der Ergebnisse aus RCTs und n-RCTs
 j: Titel und Abstractscreening erfolgte durch 1 Person, Kontrolle von 10% der Ergebnisse (mind. 100 Referenzen/Suchstrategie) durch einen 2. Autor, bei Fehlerrate > 2,5 % Kontrolle aller Referenzen/Suchstrategie
 k: keine tabellarische Darstellung der Beurteilung der Einzelstudien
 GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; k.M. : keine Metaanalysen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien

Tabelle 21: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von randomisierten Studien auf Studienebene (Fragestellung 1)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Hellyer 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	moderat
Kim 2012	😊	😞 ^b	😞	😞 ^c	😊 ^d	😞 ^e	hoch
Micek 2004	😞 ^b	😞 ^b	😞 ^b	😞 ^b	😊 ^d	😊	hoch
Paonessa 2019	😞 ^b	😊	😞	😞	😊	😞 ^f	hoch
Rattanaumpawan 2018	😞 ^b	😞 ^b	😊 ^{g,h}	😊 ^{g,h}	😞 ⁱ	😞 ^j	hoch
Ridgway 2021	😞 ^b	😞 ^b	😊 ^g	😊 ^g	😞 ^d	😞 ^j	moderat
Trupka 2017	😞 ^{b,k}	😞 ^{b,k}	😊 ^g	😊 ^g	😊 ^l	😞 ^j	hoch

a: 21 % der Biomarker Tests in der IG waren nicht gültig, Ergebnisse lagen erst nach ca. 8 Stunden vor
b: fehlende Beschreibung
c: De-Eskalation erfolgte nicht bei allen dafür geeigneten Patienten (z.B. für Vancomycin bei 30/36 Patienten, für Imipenem/Cilastatin bei 28/33)
d: keine Registrierung oder Veröffentlichung eines Protokolls
e: Unterschiede zu Studienbeginn: Patienten in der IG waren bereits länger im Krankenhaus und auf der ITS, multi-drug resistente Organismen waren häufiger in der IG, Pathogene konnten bei 50 % der Patienten nicht bestimmt werden
f: Unterschiede zu Studienbeginn: die IG schloss weniger Männer ein
g: Cluster-randomisierte Studie
h: Patienten und das behandelnde Personal wurden nicht über die Forschungshypothesen informiert
i: Ursprünglich geplanter primäre und sekundäre Endpunkte werden im Manuskript getauscht, ein zweiter sekundärer Endpunkt (total duration of antibiotic use) wird nicht berichtet, günstiger klinischer Verlauf (Response) wird nicht eindeutig definiert
j: aufgrund der Cluster-Randomisierung von nur wenigen Clustern können nicht alle Konfounder kontrolliert werden (Unterschiede der Baseline-Charakteristika)
k: randomisierte Zuordnung von 2 ITS
l: im registrierten Protokoll als primär angegebener Endpunkt wird als sekundär berichtet (Entscheidung scheint unabhängig vom Ergebnis erfolgt zu sein)
IG: Interventionsgruppe; ITS: Intensivstation

Tabelle 22: Bewertung des Verzerrungspotentials zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von randomisierten Studien auf Endpunktebene (Fragestellung 1)

Endpunkte	Sterlichkeit		Liegezeit		Therapiedauer		Breitspektrum-antibiotika	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindung der Behandelnden Personen	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Hellyer 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊	n.b.	n.b.
Kim 2012	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	😊	n.b.	n.b.
Micek 2004	😊	😊	😊	😊	😊	😊	n.b.	n.b.
Paonessa 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	n.b.	n.b.
Rattanaumpawan 2018	😞 ^b	😊	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Ridgway 2021	😊	😊 ^c	😊	😊 ^c	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Trupka 2017	😊	😊	😊	😊	😊	😊	n.b.	n.b.

a: De-Eskalation erfolgte nicht bei allen dafür geeigneten Patienten (z.B. für Vancomycin bei 30/36 Patienten, für Imipenem/Cilastatin bei 28/33)
b: Auswertung bezieht sich auf die Anzahl der Verschreibungen und nicht der Patienten (610 Beschreibungen für 502 Patienten), daher werden Patienten doppelt gezählt
c: nicht berichtet
n.b.: nicht berichtet

5.5.2. Fragestellung 2

Systematische Übersichten

Die methodische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersicht ergab nur moderate Einschränkungen, welche vorrangig auf dem Einschluss und die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht-randomisierter Studien basieren, in welche keine Adjustierung für wesentliche Konfounder eingingen (z.B. über die Zusammenfassung adjustierter Schätzer und ihrer 95 % KI) berücksichtigt wurden.

Tabelle 23: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2)

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studien-charakteristika	Bewer-tung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Hagel 2020	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	moderat

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
a: Datenextraktion durch 1 Autor mit Kontrolle durch 2. Autor
b: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben
c: fehlende Details in der Beschreibung der Studienpopulation (für diesen Bericht relevante Differenzierung der Pneumonie fehlt)
d: Metaanalysen basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern
VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien

In der Bewertung der randomisierten Studie wurden Unterschiede in der Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung als einer von 20 erfassten Studiencharakteristika festgestellt. Das Verzerrungspotential dieser Studie wurde trotzdem zusammenfassend mit gering bewertet.

Tabelle 24: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Luyt 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	gering

a: In der Interventionsgruppe erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung mehr Patienten (34 vs. 26 %) ECMO-Unterstützung
ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotentials zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL auf Endpunktebene (Fragestellung 2)

Studie	Sterlichkeit		Liegezeit	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Luyt 2020	😊	😊	😊	😊

ITT: Intention-to treat

5.5.3. Fragestellung 3

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden geringe Einschränkungen in zwei systematischen Übersichten (22, 23), moderate Einschränkungen in einer Übersicht (24) und hohe Einschränkungen in einer weiteren systematischen Übersicht (25) identifiziert. Die hohen Einschränkungen der systematischen Übersicht von Xu 2018 basieren vorrangig auf fehlenden Informationen in der Publikation. Diese Arbeit enthält eine Netzwerkmetaanalyse, welche verschiedene inhalativen Antibiotika miteinander vergleicht. Eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse durch die Autoren mit dem GRADE-System liegt für zwei systematische Übersichten (Tang 2021, Valachis 2015) vor.

Tabelle 26: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Fragestellung 3)

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Russell 2016	😊	😊 ^j	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊	k.M.	😊	k.M.	k.M.	gering
Tang 2021	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^e	😊 ^e	😊 ^e	😊 ^{e,f}	gering
Valachis 2015	😊	😞	😊 ^{a,i}	😊 ^e	😊	😊 ^c	😊	😊 ^d	😞 ^{e,g}	😊 ^{e,g}	😊 ^e	😞 ^{e,f}	moderat
Xu 2018*	😞 ^k	😞	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊 ^d	😊 ^h	😊	😊	😞 ^{e,f}	hoch

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 *Netzwerk-Metaanalyse
 a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und/oder Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
 b: fehlende Informationen
 c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben
 d: Methodische Qualität wurde mit adäquaten Mitteln bewertet und ohne detaillierte Ergebnisse zu den einzelnen Aspekten ausschließlich zusammenfassend je Studie /Endpunkt beschrieben
 e: GRADE-Bewertung liegt vor
 f: Publikationsbias ist möglich, statistischer Nachweis ist aufgrund der geringen Anzahl von Studien schwer möglich
 g: keine Verwendung adjustierter Schätzer
 h: fehlende Beschreibung, ob adjustierte Ergebnisse aus Beobachtungsstudien verwendet wurden
 i: Suche erfolgte in nur 2 elektronischen Datenbanken
 j: auf Nachfrage verfügbar
 k: fehlende Beschreibung zum Studiendesign der Beobachtungsstudien
 k.M.: es wurden keine Metaanalysen berechnet; VZP: Verzerrungspotential

5.5.4. Fragestellung 4

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden geringe Einschränkungen in zwei systematischen Übersichten (44, 47), moderate Einschränkungen in vier Übersichten (39, 41, 43, 46) und hohe Einschränkungen in zwei weiteren systematischen Übersichten (40, 45) identifiziert. Wichtige Einschränkungen betreffen fehlende Informationen zur Bewertung und dem Einfluss des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien (40, 45), Metaanalysen ohne Berücksichtigung von Konfoundern in den Studieneffekten und einen möglichen Publikationsbias aufgrund einer selektiven Publikation von Studien. Eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse durch die Autoren mit dem GRADE-System liegt für drei systematische Übersichten vor (43, 46, 47).

Tabelle 27: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Bai 2018	😊	😞	😊 ^a	😊 ^b	😊	😊 ^c	😊	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	moderat
Kumar 2010	😊	😞	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	😞 ^b	😊 ^d	😞 ^b	😊	😊	hoch
Onorato 2022	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊 ^e	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	moderat
Paul 2018*	😊	😊	😊	😊 ^f	😊	😊	😊	😊 ^g	😊	😊 ^g	😊 ^g	😞 ^{g,l}	gering
Schmid 2019	😊	😞	😊 ^a	😊 ^f	😊	😊 ^c	😊 ^h	😊	😊 ^d	😊	😊	😊	moderat
Sjovall 2017	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊	😊 ^g	😊	😊 ^g	😊 ^g	😞 ^{g,l}	gering
Vardakas 2018	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊 ^e	😞 ⁱ	😊 ^d	😊 ^k	😊	😊	hoch
Zusman 2017	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊	😊	😊 ^d	😊 ^g	😊 ^g	😊 ^b	moderat

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 *Cochrane Review
 a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und/oder Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
 b: fehlende Beschreibung
 c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben
 d: Metaanalysen basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern basieren (keine Beschreibung)
 e: fehlende Details in der Beschreibung der Kombinationstherapie
 f: GRADE-Bewertung der Autoren
 g: Titel- und Abstractscreening erfolgte durch 1 Autor, Volltextscreening unabhängig durch 2 Autoren
 h: fehlende Details in der Beschreibung der Studienpopulation (Patientenanzahl) und der untersuchten Endpunkte je Studie
 i: Methodische Qualität wurde mit adäquaten Mitteln bewertet und ohne detaillierte Ergebnisse ausschließlich zusammenfassend im Text beschrieben
 k: es existieren Subgruppenanalysen für Studientypen mit unterschiedlichem Evidenzgrad (retrospektiv, prospektiv, RCTs)
 l: Funnelplot deutet auf einen möglichen Publikationsbias aufgrund der fehlenden Veröffentlichung kleiner Studien
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt, aber die Endpunkterfassung erfolgte verblindet. Der primäre Endpunkt ist nicht validiert, wurde aber von den Autoren als klinisch relevant bewertet. Die Studienlimitationen wurden zusammenfassend mit gering bewertet.

Tabelle 28: Beurteilung des Verzerrungspotentials der randomisierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie (double Gram-negative coverage) bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Paul 2018	😊	😊	😞	😊	😊	😞 ^{a,b}	gering
<p>a: die Autoren berichten folgende Limitationen: „We did not measure drug concentrations in real time to direct treatment, but administered colistin in doses that are expected to result in plasma concentrations that are effective against colistin-susceptible bacteria in most patients. We did not use central microbiology laboratory MIC determinations to direct treatment; these measurements and analyses are ongoing...“</p> <p>b: zusammenfassender Endpunkt Therapieversagen ist nicht validiert, wird von den Autoren aber als klinisch relevant betrachtet</p>							

Tabelle 29: Bewertung des Verzerrungspotentials der randomisierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie (double Gram-negative coverage) bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf Endpunktebene (Fragestellung 4)

Endpunkte	Sterblichkeit		Liegezeit, Beatmungsdauer, Therapieversagen, ITS-Dauer	
Studie	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Paul 2018	😊	😊	😊	😊
ITS: Intensivstation; ITT: Intention-to treat				

5.5.5. Fragestellung 5

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden geringe Einschränkungen in einer systematischen Übersicht (78), moderate Einschränkungen zwei systematischen Übersichten (74, 77) und hohe Einschränkungen in zwei weiteren systematischen Übersichten (75, 76) identifiziert. Die hohen Einschränkungen basieren vorrangig auf fehlenden Informationen in der Publikation. Eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse durch die Autoren mit dem GRADE-System liegt für zwei systematische Übersichten (Ambaras Khan 2018, Schuts 2016) vor.

Tabelle 30: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)

Studie	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Ambaras Khan 2018	😊	😞	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊 ^{e, g}	😊 ^{f, g}	😊 ^g	😞 ^h	moderat
Kaki 2011	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😞 ^h	😊 ^d	😊 ^k	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	hoch
Ohji 2016	😊 ^l	😞	😊 ^a	😊	😊 ^h	😊 ^c	😊 ^d	😞 ^h	😊 ^{e, g}	😞 ^h	😞 ^h	😞 ^h	hoch
Paul 2016	😊	😞	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊 ^d	😊	😊	😊	😊	😞 ^h	moderat
Schuts 2016	😊	😊	😊 ^a	😞 ^j	😊 ^b	😊 ^c	😊	😊	😊 ^g	😊 ^{g, i}	😊 ^g	😊 ^g	gering

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
a: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und/oder Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
b: Datenextraktion durch 1 Autor mit Kontrolle durch 2. Autor
c: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben
d: fehlende Details in der Beschreibung der Studienpopulation
e: Metaanalysen basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern
f: kann aus Tabellen entnommen und abgeleitet werden
g: GRADE-Bewertung liegt vor
h: nicht beschrieben
i: getrennte Beschreibung der Ergebnisse aus RCTs und n-RCTs
j: Titel und Abstractscreening erfolgte durch 1 Person, Kontrolle von 10% der Ergebnisse (mind. 100 Referenzen/Suchstrategie) durch einen 2. Autor, bei Fehlerrate > 2,5 % Kontrolle aller Referenzen/Suchstrategie
k: keine tabellarische Darstellung der Beurteilung der Einzelstudien
l: sehr breite (nicht weiter beschriebene) Patientengruppe mit Infektionen
GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; k.M. : keine Metaanalysen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien

Im Rahmen der methodische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen Primärstudien wurden geringe Einschränkungen in einer Studie (81), moderate Einschränkungen in fünf Studien (73, 79, 82, 84, 85) und hohe Einschränkungen in zwei weiteren Studien (80, 83) festgestellt. Die Einschränkungen beziehen sich vorrangig auf die Repräsentativität der monozentrisch durchgeführten Studien, die Konfounderadjustierung und die vollständige Erfassung der Endpunkte während des Aufenthaltes im Krankenhaus.

Tabelle 31: Methodische Bewertung der Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)

Studie	Auswahl			Vergleichbarkeit		Endpunkterfassung			Einschränkungen
	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Exposition	Alter	Weitere wichtige Konfounder	Objektiv / verblindet	Vollständigkeit	Dauer	
Alvarez-Lerma 2006	1	0 ^a	1	1	1	1	0 ^b	1	6 (moderat)
Deconick 2019	0 ^c	0 ^c	1	1	1	1	1	0 ^d	5 (moderat)
Eachempati 2009	0 ^c	0 ^c	1	0 ^e	0 ^e	1	1	1	4 (hoch)
Joffe 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	8 (gering)
Joung 2011	0 ^c	0 ^c	1	0 ^f	1	1	1	1	5 (moderat)
Khan 2017	0 ^c	0 ^c	1	0 ^f	1	1	0 ^g	1	4 (hoch)
Li 2018	0 ^c	0 ^c	1	1	1	1	1	1	6 (moderat)
Trupka 2017*	0 ^c	0 ^c	1	1	0 ^h	1	1	1	5 (moderat)

*Clusterrandomisierte kontrollierte Studie
a: Kontrollgruppen unterscheiden sich nach Behandlung (angemessen, nicht angemessen) und Identifikation von Pathogenen
b: konfounderadjustierte Auswertung der Mortalität erfolgte für 87% der Patienten mit Re-Evaluation der antibiotischen Therapie
c: Repräsentativität von Interventions- und Kontrollgruppe sind durch monozentrische Durchführung eingeschränkt
d: Behandlungseffekte werden ausschließlich für die Zeit auf der ITS gezeigt
e: Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die logistische Regression keine Konfounderadjustierung enthält
f: nicht berichtet
g: Patienten mit unvollständigen Daten wurden (ohne Informationen zur Anzahl) aus der Analyse ausgeschlossen
h: aufgrund der Cluster-Randomisierung von nur wenigen Clustern können nicht alle Konfounder kontrolliert werden (Unterschiede der Baseline-Charakteristika)

5.5.6. Fragestellung 6

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden für beide systematische Übersichten geringe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert. Für beide Arbeiten liegt eine Bewertung des Vertrauens in die Ergebnisse nach dem GRADE-System vor.

Tabelle 32: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 6)

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Daghmouri 2023	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	gering
Pugh 2015*	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	gering

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 *: Cochrane-Review
 a: kann aufgrund der geringen Anzahl von Studien nicht untersucht und ausgeschlossen werden
 GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; k.M. : keine Metaanalysen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien

Zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei erwachsenen Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie konnten fünf randomisierte Studien (113, 115-117, 251) identifiziert werden. Alle Studien wurden in die systematische Übersichtsarbeit von Daghmouri 2023 eingeschlossen, so dass auf eine Bewertung und Extraktion der Ergebnisse der Primärstudien verzichtet wurde.

5.5.7. Fragestellung 7

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden moderate Einschränkungen in drei Übersichtsarbeiten (Aboulatta 2020, Fawaz 2020, Roberts 2016) und hohe Einschränkungen in zwei weiteren Arbeiten (Chen 2019, Lee 2018) identifiziert. Zu beachten ist, dass eine der Arbeiten (Roberts 2016) individuelle Patientendaten auswertete.

Tabelle 33: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 7)

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Aboulatta 2020	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😞 ^b	😊	😊	😊 ^c	moderat
Chen 2019	😞 ^e	😞 ^d	😊 ^f	😊	😊	😊 ^a	😊	😊 ^g	😞 ^b	😊 ^g	😊 ^h	😊	hoch
Fawaz 2020	😊	😊	😊	😊 ⁱ	😊 ^j	😊 ^a	😊	😊	😞 ^{b,i}	😊	😊	😊	moderat
Lee 2018	😊	😞 ^d	😊 ^f	😊	😊	😊 ^a	😊 ^k	😊 ^l	😊	😊	😊 ^h	😊 ^c	hoch
Roberts 2016*	😊	😞 ^d	😞 ⁿ	😊 ⁱ	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^o	😊	😊	😊 ^c	moderat

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 *Analyse von individuellen Patientendaten
 a: Ausschlussgründe für im Volltext gesichtete potentiell relevante Studien werden ausschließlich zusammenfassend im Flowchart beschrieben
 b: Metaanalyse basiert auf Ergebnissen ohne Konfounderadjustierung
 c: kann aufgrund der geringen Anzahl von Studien nicht untersucht und ausgeschlossen werden
 d: Keine Registrierung und Planung im Rahmen eines Protokolls
 e: keine klare Definition der Einschlusskriterien (Patientenpopulation, Art der Antibiotika)
 f: keine Suche in Studienregistern und Kontaktierung der Autoren / Fachexperten und/oder Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
 g: keine detaillierte tabellarische Darstellung der Beurteilung der Einzelstudien für einzelnen Domänen
 h: Heterogenität der Ergebnisse wurde nicht quantifiziert, es liegen aber Heterogenitätsanalysen vor
 i: keine Beschreibung
 j: Extraktion durch einen Autor, Kontrolle durch 2 weitere Autoren
 k: fehlende detaillierte Informationen zur Patientenpopulation
 l: keine Verwendung eines standardisierten Instruments zur Beurteilung des Randomisierungsalgorithmus sowie des Risikos von Attrition bias
 m: Funnelplot deutet auf Publikationsbias für die Ergebnisse zur Klinischen Heilung und Sterblichkeit hin
 n: Suche erfolgte ausschließlich in Pubmed und den Referenzlisten der eingeschlossenen Studien
 o: Abweichungen der Effektschätzer zwischen Angaben in Grafiken (Analyse der aggregierten Daten?) und im Text (Analyse der IPD-Daten?) wird nicht erklärt
 IPD: Individuelle Patientendaten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VZP: Verzerrungspotential

5.5.8. Fragestellung 8

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersicht wurden moderate Einschränkungen in der Durchführung der systematischen Übersicht von Berton 2014 identifiziert. Probleme ergab sich aus der ungenauen Beschreibung der invasiven Interventionen, so dass diese zusätzlich aus den ebenfalls eingeschlossenen Primärstudien gewonnen werden musste und der fehlenden Genauigkeit in der Beschreibung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Primärstudien. Das Verzerrungsrisiko in den Primärstudien wurde von den Autoren zusammenfassend mit gering beschrieben, auch wenn aufgrund der fehlenden Verblindung ein Performance-Bias nicht ausgeschlossen werden kann

und ein hohes Risiko für Attrition Bias in drei von fünf eingeschlossenen Primärstudien festgestellt wurde.

Tabelle 34: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopische Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 8)

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Berton 2014	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^a	😊	😊	😞 ^b	😞 ^c	😞 ^d	Moderat
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: keine detaillierte Beschreibung der invasiven Methoden, Informationen zur Umsetzung der Bronchoskopie fehlen b: keine Beschreibung der Abwertungsgründe für einen hohen Attrition bias bei Nachverfolgung aller Studienteilnehmer in 3 von 5 Studien c: Differenzierung erfolgte für qualitative und quantitative Methoden ohne weitere Details d: kann aufgrund der geringen Anzahl von Studien nicht untersucht und ausgeschlossen werden VZP: Verzerrungspotential													

5.5.9. Fragestellung 9

Systematische Übersichten

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersicht wurden hohe bzw. moderate Einschränkungen in der Durchführung der systematischen Übersichten identifiziert. Die systematische Übersicht von Alessandri 2021 beschreibt sehr weite diagnostische, prognostische und therapeutische Einsatzmöglichkeiten einer PCT bei Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie, ohne dass die Studien und Ergebnisse detailliert beschrieben oder ihre Ergebnisse zusammengefasst wurden.

In der systematischen Übersicht von Gutierrez-Pizarra 2022 wurden sehr verschiedene Algorithmen zur Therapiesteuerung betrachtet, was zu einer bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse führte. Es fehlt eine detaillierte Beschreibung der Algorithmen.

Tabelle 35: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9)

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Alessandri 2021	☹️ ^a	😊	😊	😊	😊 ^b	☹️ ^c	☹️ ^d	☹️ ^b	k.M.	k.M.	k.M.	k.M.	Hoch
Gutierrez-Pizarra 2022	😊	☹️	😊 ^e	😊	😊 ^b	😊 ^f	😊 ^f	😊	😊	😊	😊 ^h	😊	Moderat

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, ☹️: hohes Verzerrungsrisiko
a: keine Festlegung der Endpunkte
b: nicht beschrieben
c: Anzahl (ohne Gründe) wird ausschließlich im Flowchart dargestellt
d: narrative Beschreibung im Text
e: keine Kontaktierung der Autoren
f: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart
g: fehlende Details in der Beschreibung der Interventions- und Kontrollgruppe, keine Angaben zur Nachbeobachtungszeit
h: Beschreibung der Heterogenität der statistischen Heterogenität der Ergebnisse und verschiedener PCT-Techniken, Algorithmen und Messmethoden
keine Suche in Studienregistern und kontaktierung von Autoren
k.M. : es wurde keine Metaanalyse gerechnet; VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien

Insgesamt drei der eingeschlossenen Studien wiesen moderate methodische Einschränkungen der methodischen Qualität auf (Bouadma 2010, De Jong 2016, Stolz 2009), während zwei weitere Studien ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen und zu einer Abwertung des Evidenzgrades führten. Das hohe Verzerrungspotential basiert auf einem möglichen Selektionsbias aufgrund der nicht-randomisierten Gruppenzuweisung in der Studie von Beye 2019, auch wenn die Studie prospektiv geplant wurde und konfounderadjustierte Ergebnisse berichtet. In der Studie von Mazlan 2021 wurden 15 % der Patienten aus der Analyse ausgeschlossen (u.a. Patienten mit Resistenzentwicklung) und es fehlen Details zur Zuweisung der Randomisierung, so dass auch in dieser Studie von einem möglichen hohen Verzerrungsrisiko ausgegangen wird.

Tabelle 36: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Beye 2019	☹️ ^a	☹️ ^a	☹️ ^a	☹️ ^{a,b}	😊 ^c	😊	hoch
Bouadma 2010	😊	😊	☹️ ^d	☹️ ^d	😊	☹️ ^e	moderat
De Jong 2016	😊	😊	☹️ ^d	☹️ ^d	😊	☹️ ^e	moderat
Mazlan 2021	😊	😊 ^f	😊	☹️ ^g	😊	☹️ ^h	hoch
Stolz 2009	😊	😊	😊	😊	☹️	😊 ⁱ	moderat

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😊: Verzerrungsrisiko unklar; ☹️: Verzerrungsrisiko hoch
a: keine Randomisierung, es liegen konfounder-adjustierte Analysen vor

Studie	Erzeugung der Randomisierungsssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
<p>b: genaue Gründe für fehlende Adhärenz zum PCT-Algorithmus wurden nicht erfasst und konnten nur teilweise auf Charakteristika der VAP-Episoden (höchster und letzter PCT-Wert, Vorliegen eines Staphylococcus aureus) zurückgeführt werden</p> <p>c: zum primären Endpunkt (Behandlungsdauer mit Antibiotika) liegen keine konfounder-adjustierten Ergebnisse vor</p> <p>d: keine Verblindung der behandelnden Ärzte und Patienten nach Randomisierung</p> <p>e: Adhärenz zu PCT-geleiteten Empfehlungen war in > 50 % der Patienten nicht gegeben (v.a. nach Entlassung von der Intensivstation oder bei instabilen Patienten), per-Protokoll-Analysen bestätigen die Ergebnisse</p> <p>f: keine Beschreibung</p> <p>g: einfach-verblindete Studie</p> <p>h: Adhärenz zu PCT-geleiteten Empfehlungen war bei 28 % der Patienten nicht gegeben</p> <p>i: aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit resistenten Erregern aus Analysen und fehlenden Informationen zur randomisierten Zuweisung der Therapie</p> <p>j: Anzahl von Patienten, bei denen Empfehlungen zum Umgang mit PCT-Leveln nicht umgesetzt wurde, wird nicht vollständig berichtet (Planung als einer von 9 sekundären Endpunkten im Protokoll)</p> <p>IG: Interventionsgruppe; ITS: Intensivstation</p>							

Tabelle 37: Bewertung des Verzerrungspotentials zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf Endpunktebene (Fragestellung 9)

Studie	Sterblichkeit		Liegezeit		Therapiedauer	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Beye 2019	😊	😞 ^a	😊	😞 ^a	😊	😞 ^a
Bouadma 2010	😊	😊 ^b	😊	😊 ^b	😊	😊 ^b
De Jong 2016	😊	😊 ^b	😊	😊 ^b	😊	😊 ^b
Mazlan 2021	😊	😞 ^c	n.b.	n.b.	😊	😞 ^c
Stolz 2009	😊	😊 ^b	😊	😊 ^b	😊	😊 ^b

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😊: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch
a: es wurden Patienten mit abgeschlossener Antibiotikabehandlung eingeschlossen
b: Ausschluss von < 5 % der Patienten aus den Analysen
c: Ausschluss von 15 % der Patienten aus der Analyse (davon entwickelten 50 % eine Resistenz)
n.b.: nicht berichtet

5.5.10. Fragestellung 10

Systematische Übersichten zur diagnostischen Güte

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden für beide systematische Übersichten geringe bis moderate Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert. Die Ergebnisse der Primärstudien wurden in einer der systematischen Übersichten (Zhang 2019) zusammengefasst.

Tabelle 38: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (Fragestellung 10)

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Bassetti 2020	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^b	😊 ^c	😊 ^e	k.M	k.M.	k.M.	k.M.	moderat
Zhang 2019	😊	😞	😊 ^a	😊 ^d	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	😊	😊	gering

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 *: Cochrane-Review
 a: keine Kontaktierung der Autoren und Suche in Registern unveröffentlichter Studien
 b: Beschreibung mit Ausschlussgründen im Flowchart
 c: fehlende Details in der Beschreibung der Studienpopulation und des Referenzstandards
 d: fehlende Beschreibung
 e: es wurde ein selbst-entwickelter Fragebogen genutzt
 k.M. : keine Metaanalysen; VZP: Verzerrungspotential

Systematische Übersichten zu Behandlungsoptionen

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden die systematische Übersichten geringe (Panackal 2014) bzw. moderate (Herbrecht 2018) Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert.

Tabelle 39: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Herbrecht 2018	😊	😞 ^a	😊	😊 ^a	😊 ^a	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	😊	😊	moderat
Panackal 2014	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	😊	😊	😊	gering

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko
 *: Cochrane-Review
 a: keine Angaben
 b: Beschreibung der Studienauswahl mit Ausschlussgründen im Flowchart kann aufgrund der geringen Anzahl von Studien nicht untersucht und ausgeschlossen werden
 GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; k.M. : keine Metaanalysen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VZP: Verzerrungspotential

Primärstudien zu Behandlungsoptionen

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen randomisierten Studien wurden für beide Studien geringe (Maertins 2021) bzw. moderate (Cornelly 2007) Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert werden. Die moderaten

Einschränkungen in Cornelly 2007 lassen sich dabei vorrangig auf nicht-berichtete Informationen und das Fehlen eines registrierten Protokolls zurückführen.

Tabelle 40: Methodische Bewertung der randomisierten Studien zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine Sonstigen Probleme	Einschränkungen
Cornelly 2007	☹️ ^a	☺️ ^b	☺️	☺️	☹️ ^a	☺️	☺️ ^a	☹️ ^c	moderat
Maertins 2021	☺️	☺️	☺️	☺️	☺️	☺️	☺️	☺️	gering

a: keine Beschreibung
b: Zentrale Zuweisung der Intervention über ein interaktives Voice-Response-System
c: geringeres Überleben bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation und bei aktiven hämatologischen Malignitäten
IG: Interventionsgruppe; ITS: Intensivstation; ITT: Intention to treat

5.5.11. Fragestellung 11

Primärstudien

Im Rahmen der methodische Bewertung der Qualität der eingeschlossenen randomisierten (232, 233) und quasi-randomisierten (234) wurden moderate Einschränkungen bis hohe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert. Diese basieren auf einem möglichen Behandlungs- und Beobachtungsbias aufgrund der fehlenden Verblindung von Behandlern, Patienten und Endpunkterfassern sowie der fehlenden Randomisierung in Salina 2022.

Tabelle 41: Methodische Bewertung der randomisierten Studien zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassoziierte Pneumonie (Fragestellung 11)

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Keine Sonstigen Probleme	Einschränkungen
Darie 2022	☺️	☺️	☹️ ^a	☹️ ^b	☺️	☹️ ^a	☺️	☺️	moderat
Fartoukh 2023	☺️	☺️	☹️ ^b	☹️ ^b	☺️	☹️ ^a	☺️	☺️	moderat
Salina 2022	☹️ ^c	☹️ ^c	☹️ ^b	☹️ ^b	☹️ ^d	☹️	☺️ ^a	☺️	hoch

a: keine Beschreibung
b: Verblindung nicht möglich
c: PCR war im Wechsel 2 Wochen verfügbar und 1 Woche nicht (Quasi-RCT)
d: keine Registrierung eines Protokolls
IG: Interventionsgruppe; ITS: Intensivstation; ITT: Intention to treat

5.5.12. Bewertung von evidenzbasierten Leitlinien

Tabelle 42: Methodische Bewertung der identifizierten evidenzbasierten Leitlinien

Leitlinie	Punkte für Fragen (max. 7 Punkte)								Gesamt (%)
	7	8	9	10	11	12	13	14	
NICE 2019a	7	7	7	5	7	5	7	7	52 (91,7 %)
Frage 7: Systematische Evidenzrecherche; Frage 8: Eindeutige Beschreibung der Suchkriterien; Frage 9: Beschreibung der Stärken und Schwächen der vorliegenden Evidenz; Frage 10: Beschreibung der Methoden zur Empfehlungsformulierung; Frage 11: Positive und Nebenwirkungen wurden in Empfehlungsformulierung berücksichtigt; Frage 12: Zusammenhang zwischen Evidenz und Empfehlung wird beschrieben; Frage 13: Externes Begutachtung der Leitlinie; Frage 14: Vorgehen zur Aktualisierung der Leitlinie wurde festgelegt NICE: National Institute for Health and Care Excellence									

5.6. Evidenztabellen

5.6.1. Fragestellung 1

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Zur Wirksamkeit eines ABS-Programms konnten insgesamt 6 systematische Übersichten identifiziert werden (74, 75, 77, 78, 252, 253), welche Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließen.

Eine systematische Übersicht (Ambaras Khan 2018) mit einer systematischen Suche bis März 2017 schloss Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Eskalationstherapie bei kritisch kranken Patienten mit einer auf der ITS erworbenen Pneumonie mit Ergebnissen zur Sterlichkeit, Liegezeit, Therapiedauer, Infektionen und Kosten ein. Damit wird aber nur ein Teilbereich der nosokomialen Pneumonien abgedeckt.

Drei weitere systematische Übersichten (Kaki 2011, Paul 2016, Schuts 2016) decken breitere Patientengruppen ab:

- Patienten auf der Intensivstation ohne Einschränkung der Indikation (Kaki 2011, (Suche bis 2010)
- Patienten mit Blutinfektionen, Sepsis und Pneumonie (Paul 2016, Suche bis 09/2015) und
- Patienten im Krankenhaus und in der Langzeitpflege (Schuts 2016, Suche bis 04/2014).

Zusätzlich wurden zwei systematische Übersichten von Davey et al. 2017 (Suche bis 01/2015) und Monmaturapoj et al. 2021 (Suche bis 07/2020) zu Studien mit dem Ziel, die Verschreibung von Antibiotika durch Mitarbeiter im Gesundheitswesen zu reduzieren, eingeschlossen. Die Arbeit von Monmaturapoj et al. 2021 ist eine Aktualisierung von Davey et al. 2017 und schließt ausschließlich durch Pharmazeuten angeleitete ABS-Programme ein.

Die zuletzt genannten systematischen Übersichten können als Quelle geeigneter Studien dienen, so dass eine **systematische Suche nach Primärstudien ab 2015** (mit einer Überdeckung von 9 Monaten zur ausführlichen systematischen Übersicht von Schuts 2016 sinnvoll erscheint. Offen ist, welche der dort genannten Interventionen bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie sinnvoll sind.

Die vorhandenen systematischen Übersichten berichten Ergebnisse zur Sterlichkeit, Liege- und Therapiedauer und Antibiotikaverschreibung, Resistenzen, Behandlungsversagen, Superinfektionen, Nebenwirkungen und Kosten.

Die Abwertungsgründe des Evidenzgrades basieren auf dem Studiendesign der Primärstudien, Indirektheit, fehlender Präzision und der teilweise bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und werden im Folgenden kurz beschrieben.

Die systematische Übersicht von Schuts et al. 2016 schließt randomisierte kontrollierte Studien mit getrennten Auswertungen, nicht-randomisierten Interventionsstudien, Interrupted Time Series und Beobachtungsstudien auf Grundlage einer sehr breiten Suchstrategie ein. Es wurden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert. Eine Abwertung um eine Kategorie auf den Evidenzgrad 2 erfolgte da keine Subgruppenanalysen für Patienten mit nosokomialer Pneumonie vorliegen.

Insgesamt drei systematische Übersichten wurden mit dem Evidenzgrad 2- bewertet. Die systematische Übersicht von Ambaras Khan et al. 2008 schließt kontrollierte Kohortenstudien ein. Die methodische Qualität weist moderate Einschränkungen auf. Die Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der teilweise bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Die systematische Übersicht von Davey et al. 2017 schließt randomisierte kontrollierte Studien mit getrennten Auswertungen), nicht-randomisierten Interventionsstudien, Interrupted Time Series und kontrollierten Before-After-Studien ein. Es wurden keine Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert. Die Abwertung des Evidenzgrades basiert auf der hohen Indirektheit (Einschluss von medizinischen Fachkräften im Krankenhaus). Die systematische Übersicht von Paul et al. 2016 basiert auf randomisierten Studien und Kohortenstudien mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität. Die Abwertung des Evidenzgrades (auf 2-) basiert auf der geringen Präzision der Ergebnisse, da nur wenige Studien Ergebnissen zu Patienten mit nosokomialer Pneumonie berichten.

Die systematische Übersicht von Monmaturapoj et al. 2021 basiert auf randomisierten Studien, nicht-randomisierten Interventionsstudien, Interrupted Time Series und kontrollierten Before-After-Studien. Es existieren geringe Einschränkungen der methodischen Qualität, aber eine hohe Indirektheit da medizinische Fachkräfte im Krankenhaus eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurden sehr heterogene Interventionen eingeschlossen und daher keine Metaanalysen gerechnet. Der Evidenzgrad wurde mit 3 bewertet. Die systematische Übersicht von Kaki et al. 2011 basiert auf randomisierten Studien, Interrupted Time Series und Before-After-Studien mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität ohne metaanalytische Zusammenfassungen und Indirektheit, da keine Einschränkung auf Patienten nosokomialer Pneumonie erfolgte. Der Evidenzgrad wurde mit 3- bewertet. Metaanalysen wurden nicht gerechnet.

Tabelle 43: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 1)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Ambaras Khan 2018 (74) Search up to 03/2017	Systematic review impact of antibiotic de- escalation therapy for adult patients diagnosed with pneumonia in the ICU	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Any controlled studies that evaluated the impact of antibiotic de-escalation therapy in critically ill adult patients with pneumonia (ICU-acquired pneumonia) that involved Hospital-acquired pneumonia (HAP) and Ventilator-associated pneumonia (VAP) <u>Exclusion Criteria:</u> studies that compared the impact of shorter vs longer duration of antibiotic therapy N=9 observational trials: 3 with ICU-acquired pneumonia 6 with VAP-specific diagnosis n=2128 patients	antibiotic de-escalation therapy vs. non-de-escalation therapy antibiotic de-escalation rate ranged from 22% to 74% defined as <ul style="list-style-type: none"> number of antibiotics was decreased and the spectrum narrowed (N=6) number of antibiotics was decreased, the spectrum narrowed and duration of antibiotic treatment was shortened or therapy ceased (N=3) 	<u>Primary:</u> mortality including ICU mortality and in-hospital Mortality <u>Secondary:</u> length of stay, recurrent infections, superinfection, cost duration of antibiotic therapy	Mortality (7 studies): <u>At 15-days</u> (1 study): lower in IG (RR 0.16; 95 %-CI: 0.05-0.51) <u>At 28 or 30 days</u> (4 VAP studies): no difference shown (RR 0.73; 95 %-CI 0.42-1.27) with substantial heterogeneity (I ² =44.3 %), GRADE: very low <u>In ICU</u> (3 VAP studies): no difference shown (RR 0.74; 95 %-CI 0.53-1.04) with small heterogeneity (I ² =1 %), GRADE: low <u>In hospital</u> (2 studies with HAP and VAP): no difference shown (RR 0.96; 95 %-CI 0.74-1.24) , heterogeneity not reported, GRADE: low Lengths of stay (5 studies): ICU stay (3 studies): no differences shown (MD -3.04 days; 95 %- CI: -7.57 to 1.49), GRADE: low In-hospital stay (2 studies): shorter in IG: (MD: -5.96 days; 95 %-CI -8.4 to -3.5), GRADE: low Recurrent infections (2 studies): no differences shown (4.7 vs. 3.2 % and 27.3 vs. 35.1 %) Superinfections (2 studies): No differences shown (18.4 vs. 16.8 % and 15.6 vs. 16.9 %) Costs (1 study): duration and costs of the ICU stay were higher for patients in the CG (€ 8,355.56) vs. IG (€ 7,246.119) Antibiotic duration (1 study): No differences shown (medians of 18 vs. 16 days)	2-

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The current evidence based on the data from observational studies for the impact of antibiotic de-escalation therapy in ICU patients with pneumonia is limited, both with regards to the quantity available and the quality of the evidence. Our review highlights the need for, further, more rigorous multicenter and multiregional RCTs to be conducted before antibiotic de-escalation therapy in ICU patients with pneumonia is supported."						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 9 kontrollierten Beobachtungsstudien mit insgesamt 2128 Patient:innen und moderaten Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Auswertung nicht-adjustierter Effektschätzer der Beobachtungsstudien, keine Untersuchung auf Publikationsbias) mit teilweise substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der nicht-randomisierten Ausgangsstudien mit niedrig bewertet, eine weitere Abwertung auf sehr niedrig erfolgte bei bedeutsamer Heterogenität.						
Davey 2017 (252) Search until 01/2015	Systematic review effectiveness and safety of interventions to improve antibiotic prescribing to hospital inpatients to investigate the effect of two intervention functions: restriction and enablement	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Studies: RCTs, n-RCTs, controlled before-after and interrupted time series studies. In the update: case control, cohort, and qualitative studies to identify unintended consequences Participants: Healthcare professionals who prescribe antibiotics to hospital inpatients receiving acute care Interventions: audit and feedback, education, educational outreach, reminder, structural N=221 studies (58 RCTs and 163 n-RCTs) Few studies with HAP or VAP	interventions to improve antibiotic prescribing by restriction (using rules to reduce the opportunity to engage in the target behaviour or increase the target behaviour by reducing the opportunity to engage in competing behaviours) or enablement (increasing means/reducing barriers to increase capability or opportunity) vs.	<u>Primary:</u> compliance with antibiotic guidelines or policies of duration of antibiotic treatment, decision to treat, or total duration of treatment <u>Secondary:</u> Mortality length of stay other clinical outcomes (e.g. surgical site infection or acute kidney injury), microbial outcomes, unintended-consequences measures	Proportion of participants who were treated according to antibiotic prescribing guidelines (29 RCTs, n=23 394): 58 vs. 43 per 100 (15 more per 100; 95 %-CI 15 to 23) received appropriate treatment following intervention, GRADE: high Duration of antibiotic treatment (14 RCTs, n= 3318): 9.1 vs. 11.0 days (1.95 fewer days per participant (95% CI 2.22 to 1.67), GRADE: high Mortality (28 RCTs, n=15 827): 11 per 100 in both groups, GRADE: moderate Mean length of hospital stay (15 RCTs, n=2834):-11.8 vs. 12.9 days (1.1 fewer days; 95% CI 1.5 to 0.7); GRADE: moderate	2-

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
			no intervention			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “We found high-certainty evidence that interventions are effective in increasing compliance with antibiotic policy and reducing duration of antibiotic treatment. Lower use of antibiotics probably does not increase mortality and likely reduces length of stay. Additional trials comparing antibiotic stewardship with no intervention are unlikely to change our conclusions. Enablement consistently increased the effect of interventions, including those with a restrictive component. Although feedback further increased intervention effect, it was used in only a minority of enabling interventions. Interventions were successful in safely reducing unnecessary antibiotic use in hospitals, despite the fact that the majority did not use the most effective behaviour change techniques. Consequently, effective dissemination of our findings could have considerable health service and policy impact. Future research should instead focus on targeting treatment and assessing other measures of patient safety, assess different stewardship interventions, and explore the barriers and facilitators to implementation. More research is required on unintended consequences of restrictive interventions.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch sehr gute systematische Übersicht auf der Basis von 221 Studien (davon 58 RCTs mit > 24,000 teilnehmenden medizinischen Fachkräften), welche Patienten im Krankenhaus behandeln. Die Qualität der Evidenz wird abgewertet, da in nur wenigen Studien Ergebnisse für Patienten mit nosokomialer Pneumonie gesondert berichtet wurden und keine getrennten Auswertungen vorliegen. Es liegen GRADE-Bewertungen vor, welche aufgrund der vorliegenden Indirektheit um mindestens eine Stufe abgewertet werden sollten.</p>						
<p>Kaki 2011 (75)</p> <p>Search from 1996 to 2010</p>	<p>Systematic review</p> <p>Evaluation of the current state of the evidence for antimicrobial stewardship interventions in critical care</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> application of any intervention to improve antimicrobial utilization; within an intensive care setting.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> no intervention was applied (e.g. observational studies of resistance trends) non-hospital based or they did not involve intensive care patients antibiotic cycling</p> <p>N=24 studies (3 RCTs, 3 interrupted time series,</p>	<p>experimental intervention to improve antimicrobial utilization</p> <p>vs. control</p> <p>intervention types:</p> <p>studies of antibiotic restriction or preapproval (N=6)</p>	<p>antibiotic drug utilization costs</p> <p>antibiotic appropriateness</p> <p>antibiotic duration</p> <p>Clostridium difficile colitis</p> <p>other antibiotic adverse effects, antibiotic resistance nosocomial infection rates, length of stay and mortality</p>	<p>Stewardship interventions were associated with</p> <ul style="list-style-type: none"> • reductions in antimicrobial utilization (11–38 % defined daily doses/1000 patient-days) • lower total antimicrobial costs (US\$ 5–10/patient-day) • shorter average duration of antibiotic therapy • less inappropriate use and fewer antibiotic adverse events <p>Stewardship interventions beyond 6 months were associated with</p> <ul style="list-style-type: none"> • reductions in antimicrobial resistance rates, although this differed by drug–pathogen combination <p>Antibiotic stewardship was not associated with increases in</p> <ul style="list-style-type: none"> • nosocomial infection rates • length of stay 	<p>3-</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		18 (75%) uncontrolled before-and-after studies)	formal infectious diseases physician consultation (N=5) implementation of guidelines or protocols for de-escalation (N=2) guidelines for antibiotic prophylaxis or treatment in intensive care (N=2) formal reassessment of antibiotics on a pre-specified day of therapy (N=3) implementation of computer-assisted decision support (N=6)		<ul style="list-style-type: none"> mortality 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "More rigorous research is needed, but available evidence suggests that antimicrobial stewardship is associated with improved antimicrobial utilization in the intensive care unit, with corresponding improvements in antimicrobial resistance and adverse events, and without compromise of short-term clinical outcomes."						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 24 Studien (3 RCT, 3 interrupted time-series und 3 Before-after-Studien) zum Einsatz von Antibiotika auf der Intensivstation, schließt mindestens eine randomisierte Studie zu VAP ein (93) (bleibt ansonsten unklar – daher Abwertung aufgrund von Indirektheit. Die systematische Übersicht weist hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf (keine Registrierung des Protokolls und Angabe von Ausschlussgründender im Volltext geprüften Studien). Es wurde keine metaanalytische Zusammenfassung der Effekte der Einzelstudiengewezeigt, aber berichtet (daher Abwertung aufgrund nicht-erklärter Heterogenität).						
Monmatur apoj 2021 (253) Search from 02/2015 to 07/2020 CRD420202 05374	effectiveness of pharmacist-led ASP interventions in improving antimicrobial use for hospital inpatients	<u>Inclusion criteria:</u> • Studies: RCTs, n-RCTs, controlled before-after and interrupted time series studies. • ASP interventions led by pharmacists as an interventionist (intervention facilitator) which aimed to improve the quality of antibiotic prescribing for hospital inpatients • include at least one of the primary outcomes • published in original full-text articles and English language N=52 studies (6 RCTs) with > 14,552 patients Mostly conducted in North America and Asia, no information on	pharmacist-led interventions: educational outreach involving individual patient review and recommendations for change; dissemination of educational materials using group meetings; academic detailing; audit and feedback; reminders and restriction (when pharmacists used pre-authorization	<u>Primary:</u> compliance with desired practice* duration of antibiotic treatment <u>Secondary:</u> clinical outcomes mortality length of hospital stay microbiological outcomes* *not extracted	<u>Duration of antimicrobial therapy</u> (3 RCTs, 31 n-RCTs): N=25 studies (1 RCT) demonstrated statistically significant reductions, 6 studies (1 RCT, 5 n-RCTs) showed consistent evidence that the duration of intravenous antimicrobial therapy before switching to an oral antimicrobial agent was significantly shorter following pharmacist interventions (range 1.0 to 1.7 days) <u>Mortality</u> (2 RCTs, 17n-RCTs): no increased mortality, 3 n-RCTs reported a benefit <u>LOS due to infections</u> (1 RCT, 33 n-RCT): the majority (N =29; all n-RCTs) demonstrated reduced length of stay, statistical significance in 13 studies, reduction by 0.6 to 10 days, but 5 studies reported non-significant increased length of stay	3

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		<p>indication of inpatients reported</p> <p>Interventions were delivered to physicians (N=42), specialist physicians (N=12) and nurses (N=5)</p> <p>N=9 studies investigated antimicrobial agents for upper or lower respiratory tract infection</p>	<p>for their interventions) vs. usual care or standard practice</p>			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, pharmacist education-based interventions were effective in increasing compliance with target AMS practice in hospital settings. Greater compliance was more likely achieved with multiple interventions. Pharmacist-led AMS interventions reduced the duration of antimicrobial therapy without adversely affecting mortality. Hospitals should consider incorporating pharmacists to help deliver AMS interventions and promote these programmes."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Basis von 52 Studien (davon 6 RCTs medizinischen Fachkräften), welche Patienten im Krankenhaus behandeln. Die Qualität der Evidenz wird abgewertet, da unklar bleibt, ob Patienten mit nosokomialer Pneumonie behandelt wurden (9 Studien schließen Patienten mit Atemwegserkrankungen ein). Aufgrund der Heterogenität der Infektionen wurden keine Metaanalysen berechnet.</p>						
<p>Paul 2016 (77)</p> <p>Search until 09/2015</p>	<p>Systematic review</p> <p>Efficacy and safety of antibiotic stewardship programmes in patients with bloodstream infections,</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs, prospective or retrospective observational studies • conducted in non-ICU and ICU settings adults ≥ 18 years with pneumonia, bacteraemia and severe sepsis/ septic shock with microbiologically documented infections, who received 	<p>De-escalation therapy (changing an initially appropriate (covering) antimicrobial regimen based on culture</p>	<p>Primary: all-cause mortality at 30 days or at the end of study follow up</p> <p>Secondary: clinical failure (as defined in the study) at the end of treatment duration of hospital and ICU stay</p>	<p>All-cause-mortality (N=11 studies on days 28 to 30, others on ICU, in-hospital at 90 days or at completion of antibiotic treatment):</p> <ul style="list-style-type: none"> • results from the observational studies was 0.53 (95% CI 0.39 to 0.73), showed benefit for de-escalation with moderate heterogeneity between groups ($I^2=59\%$) • no benefit for patients with pneumonia (OR 0.64, 95% CI 0.39 to 1.06, 9 studies) with substantial heterogeneity between groups ($I^2=69\%$) • For VAP advantage to de-escalation (OR 0.49, 95% CI 0.26 to 0.95) 	<p>2-</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
	severe sepsis and pneumonia	appropriate empirical antibiotic treatment. <ul style="list-style-type: none"> Bloodstream infections had to be defined as clinically significant using valid definitions to exclude contaminants pneumonia had to be defined using valid clinical and microbiological definitions comparison of de-escalation therapy versus continued empiric antibiotic therapy N=19 studies with 3973 patients N=8 studies with HAP, N=6 with CAP and HAP N=3 RCTs (davon 1 Studie mit HAP und n=108 aus Korea) (92)	results within 96 hours) Vs. empiric antibiotic therapy	duration of antibiotic treatment; resistance development and superinfections (secondary clinically significant infections developing within a 30-day follow up).	<ul style="list-style-type: none"> in studies including mostly non-VAP no significant difference between groups (OR 0.97, 95% CI 0.45- 2.12) with still unexplained heterogeneity adjusted analysis showed a smaller association between de-escalation and survival (AOR 0.83, 95% CI 0.59 to 1.16), in 4 studies assessing patients with pneumonia there was no difference (AOR 1.17, 95% CI 0.73 to 1.86) with moderate heterogeneity Pooling of the 3 RCTs with different types of infection (CAP, HAP and severe sepsis in ICU) and different de-escalation definitions showed increased mortality with de-escalation without statistical significance (OR 1.73, 95% CI 0.97 to 3.06) without heterogeneity ($I^2=0\%$). Overall, the large association between de- escalation and survival observed crudely was smaller in adjusted analyses of these observational studies and non-existent in RCTs <p>Clinical failure (N=6 studies with different definitions, 1 RCT): fewer patients with bacteraemia experienced treatment failure with de-escalation (OR 0.44, 95% CI 0.26 to 0.82, 3 studies) without heterogeneity For pneumonia no difference between groups (OR 1.30, 95% CI 0.76 to 2.23, 3 studies), without heterogeneity</p> <p>Hospital or ICU length of stay: no differences shown</p> <p>Duration of treatment: no differences for pneumonia</p> <p>Resistance (2 studies): 1 study reported that the emergence of extended-spectrum b-lactamaseproducing bacteria</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
					<p>occurred less often in the de-escalation group vs. non-de-escalation group (1/86 (1.16%) versus 9/103 (8.7%), no difference in the and study</p> <p>Superinfections (2 studies of VAP in the ICU): no significant pooled difference between groups.</p> <p>Any adverse effect (1 RCT): 8/88 (9%) vs. 16/89 (18%)</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ In summary, observational studies show lower mortality following antibiotic de-escalation guided by culture results among patients with bacteraemia, pneumonia or severe sepsis, whereas three small RCTs favoured no de-escalation without reaching statistical significance. We have no information on the effects of de-escalation on resistance in the individual treated or in the environment of the patient. Observational studies need to focus on the ecological impact of de-escalation on resistance rather than on mortality. RCTs are needed to assess the safety of antibiotic deescalation, especially in the context of pneumonia and to assess the effects of a policy implementing antibiotic de-escalation on resistance“.</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 19 Studien mit insgesamt 3973 Patienten (8 Studien schlossen ausschließlich Patienten mit HAP ein, 6 weitere mit HAP und CAP, 4 ausschließlich mit CAP) mit moderaten methodischen Einschränkungen (keine Registrierung eines Protokolls, keine Untersuchung auf Publikationsbias). Für die Endpunkte Sterlichkeit und Clinical failure liegen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen (RCTs, Patienten mit Pneumonie und VAP) vor, welche die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien teilweise erklären. Die Qualität der Evidenz wird abgewertet, da in nur wenigen Studien Ergebnisse für Patienten mit nosokomialer Pneumonie gesondert berichtet wurden und ein RCT zu HAP (92) eingeschlossen wurde.</p>						
<p>Schuts 2016 (78)</p> <p>Search until 04/2014</p>	<p>Systematic review</p> <p>Efficacy and safety of antimicrobial stewardship in hospitals and long-term care facilities on: clinical outcomes, adverse events, costs, and</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 14 antimicrobial stewardship objectives • studies that reported data on any of the four predefined outcomes in patients in IG and CG • RCTs, non-RCTs, interrupted time series, and observational studies • published in English, German, Spanish, French, or Dutch 	<p>targeted antimicrobial stewardship objective</p> <p>vs. no ASP</p> <p>Most papers reported evidence on 5 stewardship objectives:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adherence to guidelines 	<p>clinical outcomes</p> <p>adverse events</p> <p>costs</p> <p>bacterial resistance rates</p>	<p>Empirical therapy according to the guidelines (40 observational studies), GRADE: low to very low quality evidence</p> <p><u>Mortality</u> was reduced: RR 0.65, 95% CI 0.54–0.80 with substantial heterogeneity ($I^2=65\%$), most studies involved patients with pulmonary infections (mainly CAP)</p> <p><u>Length of stay:</u> 17/24 studies showed a positive effect</p> <p><u>Cost:</u> improved in 4/4 studies</p> <p>De-escalation of therapy based on culture (1 RCT, 24 observational studies), GRADE: very low quality to high evidence</p> <p><u>Mortality</u> was reduced: RR 0.44, 95% CI 0.30–0.66, $p<0.0001$) with moderate heterogeneity ($I^2=59\%$)</p>	<p>2</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
	bacterial resistance rates of patients	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • case reports, narrative reviews, discussion • papers, conference papers, letters to the editor, and editorials • any studies published after April, 2014 • studies done in resource-limited settings • studies including outpatients or patients treated by general practitioners. • studies where all patients were < 18 years • studies in outbreak settings, prophylactic and perioperative treatment, and Helicobacter pylori, malaria, HIV, and mycobacterial disease <p>N=145 studies with very diverse patients, majority of studies on lung infections (CAP, HAP, VAP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • lists of restricted antibiotics • de-escalation of therapy • switching from intravenous to oral treatment • therapeutic drug monitoring <p>A few studies included data for</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedside consultation • adaptation of dose or dosing interval according to renal function, criteria for discontinuing treatment, • presence of a local antibiotic guide. 		<p><u>Length of stay:</u> 9/10 studies showed a positive effect (all observational), RCT reported non-significant longer LOS <u>Costs:</u> 11/13 showed savings</p> <p>Adjustment of therapy according to renal function (5 observational studies), GRADE: very low quality evidence 1 study noted a non-significant positive effect on <u>mortality</u> and a significant shortening of <u>ICU LOS</u>. 3 studies reported benefits for <u>AEs</u> <u>Costs:</u> 4 studies showed savings</p> <p>Switch from intravenous to oral therapy (13 RCTs and 5 observational studies), GRADE: very low quality evidence due to small sample size and high risk of bias <u>Mortality</u> (5 RCTs): no benefit shown: RR 0.71 (95 %-CI 0.37-1.37) with low heterogeneity ($I^2=0\%$) <u>Cure or resolution:</u> no difference shown in 11 studies <u>Hospital LOS</u> (10 studies): 2 observational studies and 5 RCTs showed significant effects, 2 RCTs showed non-significant increases, 1 RCT non-significant decrease</p> <p>Therapeutic drug monitoring (7 RCTs or n-RCTs, 9 observational studies) GRADE: very low to high quality evidence <u>Mortality</u> (6 RCTs): no benefit shown: RR 0.73 (95 %-CI 0.33-1.59) with moderate heterogeneity ($I^2=36\%$) <u>LOS:</u> heterogeneous results <u>Nephrotoxicity</u> (4 n-RCTs, 9 observational studies) was reduced (RR 0.50, 95% CI 0.29–0.88) across all studies, with moderate heterogeneity ($I^2=45\%$) <u>Costs:</u> wide variation, there seemed to be a beneficial effect</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
					<p>Discontinuation of empirical treatment based on no evidence of infection (2 RCTs, 1 observational study), GRADE: low to moderate quality evidence <u>Mortality (2 RCTs)</u>: no benefit shown: RR 0.60 (95 %-CI 0.27-1.35) with moderate heterogeneity (I²=49 %) <u>LOS</u>: decrease in ICU in 2 RCTs 1 RCT reported that discontinuation of treatment was associated with reduced <u>costs</u> and a significant beneficial effect on <u>resistance rates</u>.</p> <p>Presence of a local antibiotic guide (1 prospective observational multicentre study), GRADE: low, <u>Mortality</u>: decreased in patients with nosocomial infections, community-acquired infections, nosocomial infections, and postoperative intra-abdominal infections if a guide was available</p> <p>List of restricted antibiotics (1 RCT, 29 observational studies), GRADE: moderate to very low evidence <u>Mortality (10 studies)</u>: no benefit shown: RR 0.93 (95 %-CI 0.79-1.11) with low heterogeneity (I²=6 %) LOS, nosocomial infections: no different shown Costs (12 studies): All except one observational study showed reduced costs <u>Resistance rates (26 studies)</u>: restrictive measures were effective, with only a few exceptions, resistance rates for restricted antibiotics were decreased across a wide variety of infective agent and drug combinations</p> <p>Bedside consultation (7 observational studies with mostly high risk of bias) GRADE: moderate to very low evidence <u>Mortality (7 studies)</u>: no benefit shown: RR 0.74 (95 %-CI 0.32-1.68) with low heterogeneity (I²=94 %)</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
					<p><u>LOS, costs</u>: no difference shown</p> <p>One study showed a significant increase in <u>identification of deep infection foci</u>, for instance mediastinitis, endocarditis, or deep seated abscesses</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Guideline-adherent empirical therapy was associated with a relative risk reduction for mortality of 35% (relative risk 0.65, 95% CI 0.54–0.80, p<0.0001) and for de-escalation of 56% (0.44, 0.30–0.66, p<0.0001). Evidence of effects was less clear for adjusting therapy according to renal function, discontinuing therapy based on lack of clinical or microbiological evidence of infection, and having a local antibiotic guide. We found no reports for the remaining five stewardship objectives or for long-term care facilities. Our findings of beneficial effects on outcomes with nine antimicrobial stewardship objectives suggest they can guide stewardship teams in their efforts to improve the quality of antibiotic use in hospitals."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zu einer breiten Palette von ABS-Maßnahmen unter Einschluss von 145 Studien (einschließlich RCTs) unter Einschluss von Patienten mit ABS-Maßnahmen (keine Einschränkung bzw. Subgruppenanalysen für nosokomial pneumonia) mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (z.B. wurden aufgrund der hohen Anzahl der Suchergebnisse nur ein kleiner Teil durch 2 Autoren gescreent und die Metaanalysen der Ergebnisse der nicht-randomisierten Studien basieren auf nicht-adjustierten Ergebnissen). Abwertung erfolgte aufgrund der beschriebenen Indirektheit.</p> <p>AECOPD: acute exacerbations of COPD; ASP: antimicrobial stewardship program; CAP: community-acquired pneumonia; CG: Control group; CI: Confidence interval; CPOE: computerized physician order entry; EHR: electronic health record; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HR: hazard ratio; IG: Intervention group; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit, LOS: Length of stay, MD: Mean difference; N: number of studies, n: number of patients; OR: Odds Ratio; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia; WISCA: weighted incidence syndromic combination antibiogram</p>						

Primärstudien

Es konnten sieben randomisierte Studien eingeschlossen werden (85, 92, 93, 254-259), von denen zwei multizentrisch bei individueller Randomisierung von Patienten (Hellyer 2020, Rattanaumpawan 2018), 2 multizentrisch als clusterrandomisierte Studien (Ridgeway 2021, Trupka 2017) und 3 weitere monozentrische (Kim 2012, Micek 2004, Paonessa 2019) durchgeführt wurden.

Es wurden zwischen 45 und 6849 Patienten randomisiert verschiedenen Interventionen zugewiesen. In 3 Studien hatten alle Patienten eine nachgewiesene bzw. einen Verdacht auf eine beatmungsassoziierte Pneumonie (Hellyer 2020, Kim 2012, Micek 2004), bei den anderen vier Studien traf dies auf einen Teil der Patienten zu, so dass der Evidenzgrad in diesen Studien aufgrund von Indirektheit abgewertet wurde. In Paonessa 2019 wurden 40 % der 45 Patienten mit Health-care associated Pneumonie, 16 % der Patienten mit healthcare-acquired Pneumonie und 22 % Patienten mit unter der Beatmung erworbener Pneumonie eingeschlossen und weitere 22 % Patienten litten unter Community-acquired Pneumonie und entsprechen damit nicht den Einschlusskriterien. In Rattanaumpawan 2018 wird berichtet, dass ca. 44 % der 502 Patienten eine Pneumonie hatten und 54 % aller aller Infektionen im Krankenhaus übertragen wurden. In Rideway 2021 litten ca. 34 % der 6849 Patienten unter einer Pneumonie und 5,9 % eine unter einer Aspirationspneumonie, so daß hier von einer schwerwiegenden Indirektheit auszugehen ist. In Trupka 2017 litten alle 283 Patienten unter einer beatmungsassoziierten Pneumonie und es wurden Patienten mit außerhalb und innerhalb des Krankenhauses bzw. während der Beatmung erworbenen Pneumonie (ohne genauere Häufigkeitsangaben) eingeschlossen.

Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Biomarker-geleiteten Antibiotikaempfehlung (Hellyer 2020), einer frühen Breitbandantibiotikabehandlung und anschließender Deeskalation (Kim 2012) sowie weiterer Deeskalationstherapien (Micek 2004, Trupka 2017), einer frühen Testung auf MRSA (Paonessa 2019), einer Antibiotikaverordnung durch Pharmazeuten (und nicht durch Kliniker) (Rattanaumpawan 2018) sowie eines elektronischen Decision-Support-Systems (Ridgeway 2021).

Tabelle 44: Evidenztabelle zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von randomisierten Studien (Fragestellung 1)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Hellyer 2020 (254-256) NCT 01972425 Conducted from 11/2013 to 09/2016 in 24 ICUs in the UK	Double-blinded multicenter RCT Efficacy of the measurement of bronchoalveola r lavage fluid IL- 1 β and IL-8 on antibiotic stewardship without compromising patient safety in suspected VAP	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients \geq 18 years with VAP Intubated and mechanically ventilated for \geq 48 h <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> fulfilled the criteria predicting poor tolerance of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage n=214 mean age: 56.9 \pm 16 years Females: 63 % Confirmed VAP: 37 vs. 30 % APACHE II score: 18.6 (8.3) vs. 16.6 (6.8) Use of corticosteroids: 17 (17%) vs. 15 (14%) Receiving antibiotics at randomisation: 83 (81%) vs. 87 (82%) most commonly isolated pathogen in bronchoalveolar lavage fluid was S aureus	biomarker-guided recommendation on antibiotics (n=104) vs. routine use of antibiotics (n=106)	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> distribution of antibiotic-free days in the 7 days following bronchoalveolar lavage <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Antibiotic days antibiotic-free days ventilator-free days mortality sequential organ failure assessment (SOFA) score duration of level 2 (high dependency unit) care, level 3 (ICU) care and hospital stay Clostridium difficile and 	antibiotic- days: no difference shown at 7, 14 and 28 days post-bronchoalveolar lavage 7 days: 6 (IQR 4-7) vs. 6 (IQR 4-7); HR 0.84; 95 %-CI 0.63 to 1.12 14 days: 8 (IQR 6–12) vs. 8 (IQR 5–11); HR 0.94; 95 %-CI 0.69 to 1.28 28 days: 11 (IQR 7–15) vs. 10 (IQR 5–15); HR 0.90; 95 %-CI 0.65 to 1.25 antibiotic-free days: no differences shown at 14 and 28 days post-bronchoalveolar lavage 14 days: 6 (IQR 2–8) vs. 6 (IQR 3–9); HR 1.13; 95 %-CI 0.83 to 1.54 28 days 17 (IQR 13–21) vs. 18 (IQR 13–23); HR 1.01; 95 %-CI 0.73 to 1.40 Length of stay: no differences shown in none of the aspects below Days of critical care stay: 14 (IQR 8–23) vs. 14 (IQR 8–22); HR 1.00; 95%-CI 0.73 to 1.39) Days of hospital stay: 27 (IQR 16–58) vs. 28 (IQR 12–50); HR 0.83; 95%-CI 0.60 to 1.15 Days of level 3 (intensive care) stay: 10 (IQR 5–18) vs. 10 (IQR 6–17); HR 1.05; 95%-CI 0.76 to 1.45 Days of level 3 (high dependency) stay: 3 (IQR 1–8) vs. 4 (IQR 1–7); HR 1.05; 95%-CI 0.74 to 1.48 Mortality (at day 28):	2-

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		High clinician pre-test suspicion of VAP: 57 vs. 45 %		MRSA infections • antibiotic-resistant pathogen cultures healthcare-resource-utilisation	28 (27%) vs. 21 (20%); OR 1.52; 95%-CI 0.78 to 2.98 ICU mortality: 25 (24%) vs. 20 (19%); OR 1.35; 95%-CI 0.68 to 2.71 Ventilator-free days (at day 28): 11 (IQR 0–19) vs. 9 (IQR 0–19); RR 1.03; 95%-CI 0.94 to 1.12 Adverse events : 39 (91%) vs. 35 (95%) AE or SAE reported: 43 (42%) vs. 37 (35%) SAE: 4 (9%) vs. 2 (5%)	
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, biomarker-guided exclusion of ventilator-associated pneumonia did not reduce antibiotic use in centres that had committed to following test recommendations. Process evaluation suggested that lack of adoption of the technology and clinician behaviour had a greater influence on trial outcomes than did test performance. Antibiotic prescribing behaviours appear entrenched and recalcitrant to change. Future trials of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia should incorporate detailed implementation strategies informed by prior characterisation of factors that influence prescribing and diagnostic decision making."						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie mit vorab-veröffentlichtem Studienprotokoll mit einer Randomisierung von 210 beatmeten Patienten mit dem Verdacht auf eine beatmungsassoziierte Pneumonie in eine Interventionsgruppe mit einem Biomarker-geführten ABS-Programm und dem Ziel der Reduktion von Antibiotika. Moderate methodische Einschränkungen ergeben daraus, das 21% der durchgeführten Biomarker-Tests ungültig waren und die mittlere Zeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse mehr als 8 Stunden betrug (daher Abwertung des Evidenzgrades). Es konnte kein Vorteil der Intervention gezeigt werden.						
Kim 2012 (92)	Single-center RCT Conducted from 11/2004 to 10/2006 in medical ICU in Korea	<u>Inclusion criteria:</u> ≥ 18 years, had been hospitalized ≥ 48 hours, and had been admitted to the ICU for treatment of established HAP <u>Exclusion criteria:</u> if patients pathogen(s) had been previously identified, if their antimicrobial regimen for HAP had been changed	early use of broad-spectrum antimicrobials plus subsequent de-escalation (n=54) vs. conventional antimicrobial treatment (non-de-escalation) (n=55)	<u>Primary:</u> • initial antimicrobial adequacy <u>Secondary:</u> • mortality • emergence of MDR organisms • duration of antimicrobial treatment • ICU stay.	No difference shown for all outcomes: Time to adequate antimicrobials (days): 1.9 (SD 0.5) vs. 2.8 (SD 0.6) total duration of antimicrobial agents: 12.5 (SD 5.8) vs. 14.1 (SD 7.3)] days Mortality: Day 14: 13 (24.5%) vs. 9 (16.7%) Day 28: 21 (39.6%) vs. 14 (25.9%) Hospital mortality: 23 (44.2%) vs. 18 (34.6%) with no differences between patients with HAP or VAP ICU stay (days): 21.1 (IQR 6-35) vs. 14.1 (IQR 6-19)	3-

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
	acquired pneumonia	<p>> 48 hours before ICU admission, if they were pregnant or lactating, or if they had HAP within 1 month before enrollment, patients with initially present MDR organisms</p> <p>n=109 Female: 11 (20.4%) vs. 10 (18.2%) mean age: 66.4 (IQR 61-77) vs. 61.7 (IQR 51-71) HAP: 50 (92.6%) vs. 50 (90.9%) Ventilator-associated pneumonia: 4 (7.4%) vs. 5 (9.1%) On mechanical ventilation: 47 (50.5%) vs. 46 (49.5%) APACHE II score: 23.3 (SD 5.6) 22.8 (SD 5.7)</p>			<p>Emergence of MDR organisms: 11 (37.9%) vs. 7 (16.7%) Time to development (days): 19.4 (IQR 11-30) vs. 22.7 (IQR 9-30) Methicillin-resistant S. aureus: 8 (27.6%) vs. 4 (9.5%) Gram-negative non-Enterobacteriaceae: 4 (13.8%) vs. 5 (11.9%)</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Although early use of broad-spectrum antimicrobials significantly increased initial antimicrobial adequacy, treatment outcomes were not improved. The therapeutic advantage with early use of broad-spectrum antimicrobials, especially vancomycin, was not evident in this study. Our results should be considered as hypothesis generating, as discussed earlier, and additional clinical research to verify our observations is needed.“

Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 109 kritisch kranken Patienten mit nosokomialer Pneumonie und einem Vergleich zwischen einer frühen Breitbandantibiotika und anschließender Deeskalation und einer konventionellen Behandlung. Es existieren hohe Einschränkungen der methodischen Qualität. Die Abwertung des Evidenzgrades erfolgte aufgrund der Studienlimitationen und einer geringen Präzision der Ergebnisse. Es konnte kein Vorteil der Intervention gezeigt werden.

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Micek 2004 (93) Conducted from 04/2002 to 07/2003 in medical ICU in the USA	Single-center RCT To evaluate an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia (VAP)	<u>Inclusion criteria:</u> ≥ 18 years and received antibiotic treatment for VAP <u>Exclusion criteria:</u> If patients were transferred to the medical ICU due to lack of available beds in one of the other hospital ICUs n=290 mean age: 59.6 (SD 17.2) vs. 60.3 (SD 18.4) Female: 54% vs. 45% Immunosuppressed: 23 (15.3%) vs. 31 (22.1%) Positive serum HIV antibody: 7 (4.7%) vs. 6 (4.3%) APACHE II score: 22.8 +/- 9.0 vs. 23.2 +/- 9.4 Corticosteroids: 15 (10.0%) vs. 22 (15.7%)	Patients were randomly assigned to have the duration of empiric antibiotic therapy for VAP determined using a: Formalized antibiotic discontinuation policy (discontinuation group) (n=150) vs. according to the clinical judgment of the treating ICU physicians (conventional group) (n=140)	<u>Primary:</u> Duration of antibiotic treatment <u>Secondary:</u> • hospital mortality • lengths of ICU and hospital stay • duration of mechanical ventilation occurrence of a second episode of VAP during the same ICU stay	A benefit was shown for overall duration of antibiotic treatment for VAP (days): 6.0 (SD 4.9) vs. 8.0 (SD 5.6) no differences shown in none of the aspects below Hospital mortality: 48 (32.0%) vs. 52 (37.1%) Hospital length of stay (days): 15.7 (SD 18.2) vs. 15.4 (SD 15.9) ICU length of stay (days): 6.8 (SD 6.1) vs. 7.0 (SD 7.3) Duration of ventilation (days): 5.4 (SD 5.7) vs. 5.7 (SD 7.1) Subsequent infection: 56 (37.3%) vs. 46 (32.9%)	3

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The application of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected VAP was associated with a decrease in the overall duration of antibiotic treatment. These findings suggest that shorter courses of empiric antibiotic therapy for patients treated for clinically suspected VAP can be safely achieved."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 290 kritisch kranken Patienten mit Verdacht auf nosokomiale Pneumonie und einem Vergleich zwischen einer De-Eskalations- und konventionellen Antibiotikatherapie. Es existieren hohe Einschränkungen der methodischen Qualität. Die Abwertung des Evidenzgrades erfolgte aufgrund der Studienlimitationen. Es konnte eine geringere Behandlungszeit mit Antibiotika ohne Einfluss auf die Sterlichkeit und Liegedauer gezeigt werden.

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
<p>Paonessa 2019 (257)</p> <p>NCT 02660554</p> <p>USA 05/2016 to 01/2017</p>	<p>Single-center RCT to assess the effect of antibiotic management made on the basis of rapid diagnostic testing compared with usual care was</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All patients with suspected MRSA pneumonia, including community-acquired pneumonia</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenic fever • chronic airway infection such as cystic fibrosis • suspicion for extrapulmonary MRSA infection • patient refusal • treating physician refusal to narrow antibiotics on the basis of RPCR (rapid polymerase chain reaction) • > 48 hours of anti-MRSA therapy before enrollment. <p>n=45 median age : 64 (IQR 55-70) vs. 65 (IQR 56-80) Female: 72,7% vs. 52,2% APACHE IV predicted mortality: 28.4% (IQR</p>	<p>anti-MRSA antibiotic management on the basis of RPCR test results (n=22)</p> <p>vs.</p> <p>usual therapy (n=23)</p>	<p><u>Primary:</u> duration of anti-MRSA agent administration for the initial suspected MRSA pneumonia episode</p> <p><u>Secondary:</u> safety within 28 days following randomization and included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • need for additional anti-MRSA treatment • acute renal failure • thrombocytopenia • differences in APACHE IV score • Sequential Organ Failure Assessment scores for the 14 days subsequent to randomization 	<p>Benefit in IG for:</p> <p>Initial anti-MRSA treatment (h): 32h (IQR 22-48) vs. 72h (IQR 50-113)</p> <p>28-d total anti-MRSA treatment (h): 46 (IQR 24-73) vs. 122 (IQR 66-219)</p> <p>No benefit shown for:</p> <p>Duration of mechanical ventilation (h): 132 (IQR 54-209) vs. 158 (IQR 44-464)</p> <p>ICU length of stay (days): 6 (IQR 5-14) vs. 8 (IQR 6-26)</p> <p>Hospital length of stay (days): 15 (IQR 10-24) vs. 29 (IQR 12-44)</p> <p>Any adverse event: 13 (59.1%) vs. 17 (73.9%)</p> <p>Acute renal failure: 4 (18.2%) vs. 5 (21.7%)</p> <p>Thrombocytopenia: 5 (22.7%) vs. 6 (26.1%)</p> <p>Nosocomial infection: 8 (36.4%) vs. 12 (52.2%)</p> <p>Benefit shown for</p> <p>In-hospital mortality: 3 (13.6%) vs. 9 (39.1%)</p>	<p>3</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		16.4-44.6) vs. 33.2% (IQR 9.3-53.1) Health-care-associated pneumonia: 9 (40.9%) vs. 9 (39.1%) HAP: 2 (9.1%) vs. 5 (21.7%) VAP: 6 (27.3%) vs. 4 (17.4%) Immunosuppression: 5 (22.7%) vs. 9 (39.1%) Antibiotics in previous 90 days: 5 (22.7%) vs. 5 (21.7%)		<ul style="list-style-type: none"> new hospital-acquired infections hospital length of stay in-hospital mortality 		

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Use of a rapid PCR-based diagnostic test for MRSA with high sensitivity and excellent negative likelihood ratio resulted in significant reductions in use of anti-MRSA agents in mechanically ventilated patients with suspected MRSA pneumonia. Use of the RPCR was found to have a carryover effect of decreasing anti-MRSA use even for subsequent suspected infections within 28 days. Stopping or avoiding anti-MRSA antibiotic use on the basis of RPCR results not only had no adverse effects, but was actually associated with trends in lower adverse events, hospital length of stay, and in-hospital mortality. Early safe discontinuation of anti-MRSA antibiotics on the basis of rapid diagnostic testing can play an important role in antibiotic stewardship."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 45 kritisch kranken Patienten mit Verdacht auf Pneumonie und MRSA-Risiko und einem Vergleich zwischen einer frühen Testung auf MRSA und einer konventionellen Behandlung. Es wurden 18 Patienten mit Health-care associated Pneumonia, 7 Patienten mit healthcare-acquired pneumonia und 10 Patienten mit Ventilator-acquired Pneumonia eingeschlossen, 10 Patienten litten unter Community-acquired Pneumonia (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Es existieren hohe Einschränkungen der methodischen Qualität. Die Abwertung des Evidenzgrades erfolgte aufgrund der Studienlimitationen. Auf eine Abwertung aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse wurde verzichtet, da ein Vorteil für die Dauer der MRSA-Behandlung gezeigt werden konnte.

Rattanaum pawan 2018 (258) NCT 01797133	Multicenter cluster-RCT effectiveness of antibiotic postprescription review (PPRA)	<u>Inclusion criteria:</u> all patients ≥ 15 years in the study wards who received ≥ 1 dose of the targeted antibiotics:	pharmacist PPRA group (3 wards, n=257) vs. control (ie, the clinical fellow PPRA group).(3 wards, n=255)	<u>Primary:</u> favorable clinical response of patients receiving the	Benefit shown for: Favourable clinical reponse: 136 (44.9 %) vs. 122 (39.7 %); RR 5.15 (95 %-CI 2.69 to 12.98 %) <ul style="list-style-type: none"> 28-day mortality: 	3-
---	---	--	--	---	--	-----------

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Thailand 02-09/2013	and authorization determined by infectious disease clinical fellows with that of trained general pharmacists	piperacillin/ tazobactam, imipenem/cilastatin, and meropenem N=6 wards n=610 prescriptions for n=502 patients age: 60.2±19.1 years females: 64 % clinically documented infections: 92 % hospital-acquired infection: 54 % pneumonia: 43 %		targeted antibiotics Secondary: defined daily dose (DDD) of targeted antibiotics	61 (20.1 %) vs. 82 (26.7 %); RR -6.58% (95 %-CI-13.28% to 15.62%) • 28-day infectious disease-related mortality: 52 (17.2 %) vs. 66 (21.5 %); RR -4.34% (95 %CI-10.59% to 1.92%) • Superimposed infection: 42 (13.9 %) vs. 48 (15.6 %); RR-1.77% (95 %-CI -7.40% to 3.85%) No benefit shown: DDD of targeted antibiotic use: RD 0.62 (95% CI, -1.57 to 2.82). Favorable microbiological response: 188 (62.1 %) vs. 172 (56.0 %); RR 6.02% (95 %-CI -1.77% to 13.81%) Antibiotic-associated complications: Antibiotic-associated colitis (clinically diagnosed): 18 (5.9 %) vs. 21 (6.8 %); RR 0.09% (95 %-CI -3.93% to 4.07%) Antibiotic allergy: 10 (3.3 %) vs. 5 (1.6 %); RR 1.67% (95 %-CI -0.79% to 4.13%)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, this study has demonstrated that general pharmacists who have undergone a short ID training course can safely implement an antibiotic approval program. Although our study could not confirm the noninferiority of a pharmacist PPRA in the targeted antibiotic consumption, we did demonstrate noninferiority in terms of favorable clinical response. Furthermore, there was no significant difference in terms of consumption of the targeted antibiotics, antibiotic expenditure, and other important treatment outcomes. From these findings, the strategy of using general pharmacists trained in the above manner appears safe; however, it may not be as efficient in reducing antibiotic consumption as antibiotic approval implemented by an ID clinical fellow. Therefore, using trained general pharmacists could be an alternative to ID specialists for antibiotic approval when resources are limited.”

Schlussfolgerungen der Begutachterin: Multizentrische randomisierte kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie in 6 Abteilungen eines Krankenhauses, in welchem entweder Pharmazeuten oder Kliniker (fellows) insgesamt 610 Antibiotika-Reuepte für 502 Patienten ausfüllten. Von den Patienten hatten ca. 44 % eine Pneumonie und 54 % der Infektionen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
wurden im Krankenhaus übertragen (daher Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit). Hohe methodische Einschränkungen ergeben aus der vorangigen Auswertungen auf Basis der Verschreibungen und nicht der Patienten (daher Abwertung des Evidenzgrades). Es konnte ein Vorteil der Intervention für den klinischen Verlauf gezeigt werden.						
Ridgway 2021 (259) USA 07/2015 to 06/2018	Multicenter Cross-over cluster-RCT impact of WISCA utilization for empiric antibiotic prescription on hospital length of stay	<u>Inclusion criteria:</u> adult inpatients receiving empiric antibiotics for urinary tract infection (UTI), abdominal-biliary infection (ABI), pneumonia (CAP or aspiration pneumonia or nursing home- associated)), or nonpurulent cellulitis <u>Exclusion criteria:</u> • unclear focus of infection, multiple suspected sources of infection • no bacterial infection based on the ASP physician's chart review • received pathogen- directed rather than empiric antibiotic therapy • had an ID physician consulting on their case n=6849 mean age: 69.6 (19.1) vs. 71.7 (18.6)	WISCA (weighted incidence syndromic combination antibiogram) to determine the most appropriate antibiotic regimen for the patient on the basis of: (1) percentage likelihood of coverage; (2) breadth of coverage spectrum with more "narrow spectrum" preferred; (3) cost of antibiotics; and (4) ease of administration of antibiotic ASP physician performed prospective audit and feedback (within 24 hours of antibiotic start) via page or phone call to the primary provider and via written documentation in the HER (2 hospitals, n= 3535) vs. no communication of the recommendation to the	<u>Primary:</u> Length of stay <u>Secondary</u> • 30-day mortality • 30-day readmission • Clostridioides difficile infection • acquisition of multidrug- resistant gram- negative organism (MDRO) • antibiotics costs	no differences shown for: Length of stay (days): for all patients: 4.54 (SD 4.42) vs. 4.50 (SD 4.39); coefficient estimate -0.056; 95%-CI -0.254 to 0.142 for patients with aspirations pneumonia: coefficient estimate -0.414; 95%-CI -1.574 to 0.746 30-day mortality: for all patients: 178 (5.37%) vs. 194 (5.49%); aOR 0.998; 95%-CI 0.821 to 1.214 for patients with Aspirations pneumonia: aOR 1.695; 95%-CI 0.996 to 2.886 30-day readmission 344 (10.38%) vs. 374 (10.58%) New onset MDRO within 180 days: 55 (1.66%) vs. 52 (1.47%)	3

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		Female: 1828 (55.16%) vs. 1980 (56.01%) 24.88% (1704/6849) with CAP 5.93% (406/6849) with aspiration pneumonia 3.43% (235/6849) with nursing home associated pneumonia APACHE II Score: 11.69 (5.56) vs. 11.95 (5.47)	patient's provider unless they believed the regimen being used represented a threat to the patient's health (2 hospitals, n= 3314) for 18 months, hospital assignments were switched for the subsequent 18 months. ASP physician agreed with the initial empiric antibiotic regimen in 63.1% of cases, recommended a change in antibiotics in 31.2% of cases, and recommended an ID consult (ie, unable to make a recommendation based on chart review alone) in 1.4% of cases			

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, we found that use of WISCA to predict likelihood of empiric antibiotic coverage for UTI and ABI was not associated with improved outcomes among inpatients. However, use of guideline-based antibiotic recommendations for cellulitis and CAP did lead to improved patient outcomes. Future research is needed to understand if WISCA-guided recommendations would improve outcomes for other infectious syndromes in which outcomes may be more closely tied to early effective empiric antibiotic therapy, for example, sepsis."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische cluster-randomisierte cross-over-Studie in 4 Krankenhäusern unter Einschluss von insgesamt 6849 Patienten, in welcher über 18 Monate die Wirksamkeit eines elektronischen Decision-Support-Systems untersucht wurde. Von den Patienten hatten ca. 34 % eine Pneumonie und 5,9 % eine Aspirationspneumonie (daher Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit). Moderate methodische Einschränkungen ergeben aus den in Tabelle 4 und Tabelle 5 beschriebenen Problemen. Es konnte ein Vorteil der Intervention für den klinischen Outcome gezeigt werden.

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Trupka 2017 (85) NCT 02685930 Inclusion of patients from 01/2016 to 12/2016 in 2 ICUs in the UK	Single-center cross-over RCT to determine if an enhanced antibiotic de- escalation practice could improve antibiotic utilization in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia cared for in an academic closed intensive care unit (ICU).	<u>Inclusions criteria:</u> mechanically ventilated adult patients with suspected pneumonia (CAP, HAP, VAP) <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> concomitant non-pulmonary infection requiring antibiotic therapy bronchiectasis significant immune suppression n=283 mean age: 61 vs. 60 Female: 65 (45.1%) vs. 59 (42.4%) APACHE II score: 22.7 (SD 7.3) vs. 21.7 (SD 7.8) HIV: 2 (1.4%) vs. 4 (2.9%) Solid organ transplant: 5 (3.5%) vs. 4 (2.9%) Home steroids: 20 (13.9%) vs. 27 (19.4%) Other home immunosuppressant: 16 (11.1%) vs. 15 (10.8%)	Same antibiotic decision-making like routine antibiotic management except that all antibiotic orders and microbiology results were reviewed on a daily basis by the study team to specifically determine if further antibiotic de-escalation could occur. (1 ITS, n=144) vs. routine antibiotic management for suspected pneumonia with antibiotic decisions determined by their ICU team composed of a critical care board-certified attending physician, a critical care fellow, resident physicians, and a critical care specialty pharmacist. (1 ITS, n=139)	<u>Primary:</u> Antibiotics de-escalated <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Early failure of initial antibiotics Deterioration post de-escalation Total antibiotic days Mortality ICU length of stay Hospital length of stay Ventilator days Secondary pneumonia Secondary pneumonia due to antibiotic-resistant pathogen 	no differences shown in none of the aspects below Early failure of initial antibiotics: 40 (27.8%) vs. 33 (23.7%) Antibiotics de-escalated: 70/104 (67.3%) vs. 70/106 (66.0%) Deterioration post de-escalation: 8/70 (11.4%) vs. 6/70 (8.6%) Total antibiotic days: 7.0 (IQR 4.0, 8.8) vs. 7.0 (IQR 4.0, 9.0) Mortality: 51 (35.4%) vs. 35 (25.2%) ICU length of stay (days): 6.0 (IQR 3.0, 12.0) vs. 6.0 (IQR 4.0, 12.0) Hospital length of stay (days): 11.0 (IQR 6.0, 22.0) vs. 12.0 (IQR 6.0, 20) Ventilator days: 4.5 (IQR 2.0, 9.0) vs. 4.0 (IQR 2.0, 9.0) Secondary pneumonia: 12 (8.3%) vs. 12 (8.6) Secondary pneumonia due to antibiotic-resistant pathogen: 9 (6.3%) vs. 6 (4.3)	3-

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In conclusion, we found that the addition of an EAD program to a high-intensity staffing model in medical ICUs was not associated with greater antibiotic de-escalation or a reduction in the overall duration of antibiotic therapy in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. Future studies are needed to determine whether EAD programs can impact antibiotic management in other types of ICUs which may have a lesser focus on de-escalation practices and ICUs with different staffing models. Additionally, identifying the optimal methods for carrying out antimicrobial de-escalation in the ICU setting, to include the integration of infectious disease experts and rapid diagnostics, deserves further investigation. Until such studies are performed, critical care clinicians should incorporate antimicrobial review strategies into their daily practice in order to balance the need for administering initial appropriate antibiotic therapy and the avoidance of unnecessary antibiotic utilization.”</p>						
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische cluster-randomisierte cross-over-Studie in 2 Intensivstationen eines Krankenhauses unter Einschluss von insgesamt 283 beatmeten Patienten zur Wirksamkeit einer Deeskalation von Antibiotika. Es wurden Patienten mit außerhalb und innerhalb des Krankenhauses bzw. während der Beatmung erworbenen Pneumonie eingeschlossen (ohne Zahlenangaben, Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit). Hohe methodische Einschränkungen ergeben aus den in Tabelle 4 und Tabelle 5 beschriebenen Problemen. Es konnte kein Vorteil der Intervention gezeigt werden.</p>						
<p>AECOPD: acute exacerbations of COPD; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; AE: Adverse event; ASP: antimicrobial stewardship; CAP: community-acquired pneumonia; CG: Control group; CI: Confidence interval; CPOE: computerized physician order entry; DDD: defined daily dose; EAD: enhanced antimicrobial de-escalation; EHR: electronic health record; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HR: hazard ratio; IG: Intervention group; IQR: Interquartile range; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit, LOS: Length of stay, MD: Mean difference; MDR: multidrug-resistant; MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus; n: number of patients; N: number of studies; OR: Odds Ratio; PPRA: antibiotic postprescription review; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: risk difference; RPCR: rapid polymerase chain reaction; RR: Relative risk; SAE: Serious adverse event; SD: Standard deviation; VAP: Ventilator-associated pneumonia; WISCA: weighted incidence syndromic combination antibiogram</p>						

5.6.2. Fragestellung 2

Es wurde eine systematische Übersicht (Hagel 2020) mit einer systematischen Suche bis Mai 2020 identifiziert, welche untersuchte, ob eine antivirale Therapie bei beatmeten Patienten mit einem Nachweis von HSV in den Atemwegen zu einer geringeren Sterblichkeit führt. Damit untersucht die systematische Übersicht eine in Bezug auf die Patientenpopulation (Patienten hatten nicht alle eine Pneumonie, der HSV-Nachweis in der BAL war keine Bedingung) und Intervention (eingeschlossen wurden beliebige antivirale Therapien) breitere Fragestellung. Es konnten 9 Studien (1 randomisierte Studie, 1 prospektive und 7 retrospektive Kohortenstudien) mit insgesamt 1069 Patienten und Ergebnissen zur Sterblichkeit im Krankenhaus, innerhalb von 30 Tagen und auf der Intensivstation identifiziert werden. Insgesamt liegt eine indirekte Evidenz vor, da nur eine Studie ausschließlich auf Patienten mit nosokomialer Pneumonie basiert und der Nachweis des HSV-Virus in mindestens 1 Studie nicht auf der BAL basiert. Daher wurde der Evidenzgrad der systematischen Übersicht mit 2- bewertet.

Zusätzlich wurde eine in Frankreich in den Jahren 2014 bis 2018 durchgeführte multizentrische Studie (Luyt 2020) mit einem Einschluss von 239 Patienten (geplant waren 480) mit mechanischer Beatmung und einem HSV-Nachweis im oropharyngealen Abstrich identifiziert. Diese Studie wurde in die systematische Übersicht eingeschlossen, da sie die Sterblichkeit über den Zeitraum von 60 Tagen (mittels Hazard Ratio, HR) und zu diesem Zeitpunkt (mittels Risikodifferenz, RD) und nicht für die in der systematischen Übersicht geplanten Zeitpunkte berichtet, und so gingen ihre Ergebnisse nicht in die systematische Übersicht von Hagel et al. ein. Bei 47 % der Patienten wird als Endpunkt eine nosokomiale Pneumonie berichtet (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Es konnte kein Unterschied aufgrund einer Aciclovir-Therapie im geplanten Hauptzielkriterium (beatmungsfreie Tage) der Studie nachgewiesen werden. Für die Sterblichkeit über 60 Tage konnte ein Vorteil für die mit Acyclovir behandelten Patienten gezeigt werden (HR 0,61; 95 %KI 0.37 to 0.99) für den Gesamtzeitraum, nicht aber den konkreten Zeitpunkt. Die eingeschränkte Präzision der Ergebnisse basiert auf dem Ende der Förderung der Studie, so dass die Studie ab 11/2016 nur noch in den 2 (von 16) am besten rekrutierenden Zentren fortgesetzt wurde. Daher wurde der Evidenzgrad dieser randomisierten Studiet nach den in Tabelle 3 zusammengefassten Kriterien mit 2- .

Tabelle 45: Evidenztabelle zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Hagel 2020 (20) CRD420201 80053 Search until May 2020	Systematic review assess current evidence to determine whether antiviral therapy is associated with better outcomes in these patients	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> therapy on the outcome of mechanically ventilated ICU patients in whom HSV was detected in the respiratory tract with information on mortality 9 studies (1 RCT, 1 prospective, 7 retrospective cohorts) with 1069 patients N=1 study on patients with ventilator-associated pneumonia N=4 studies on patients with pneumonia	antiviral therapy (mostly acyclovir) vs. no antiviral therapy	<u>Primary:</u> in-hospital all-cause mortality <u>Secondary:</u> 30-day all-cause mortality, ICU all-cause mortality)	<u>Hospital all-cause-mortality</u> (N=8, n=831): lower in IG (40.6 vs. 52.7%, RR 0.74; 95 %-CI 0.64 to 0.85) with low heterogeneity between studies ($I^2=0$ %) <u>30-day all-cause mortality</u> (N=3, n=633): lower in IG (33.2 vs. 41.1%, RR 0.75; 95 %-CI 0.75 to 0.94) with low heterogeneity between studies ($I^2=17$ %) <u>ICU all-cause mortality</u> (N=4, n=629): no difference shown (38.3 vs. 42.9 %, RR 0.73; 95 %-CI 0.51 to 1.05) with substantial heterogeneity between studies ($I^2=68$ %)	2-
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: " HSV is frequently detected in the respiratory tract of mechanically ventilated ICU patients. Our meta-analysis of the available data suggests that antiviral therapy is associated with lower hospital all-cause mortality as well as 30-day all-cause mortality. Multicentre, randomized controlled studies are urgently required to identify patients who may benefit the most from antiviral therapy."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 1 RCT und 8 Kohortenstudien mit Einschluss von insgesamt 1069 beatmeten Patienten, bei denen ein HSV-Virus in den Atemwegen nachgewiesen wurde mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Metaanalysen basieren auf nicht-adjustierten Effektschätzern). Insgesamt liegt eine indirekte Evidenz vor, da nur eine Studie ausschließlich auf Patienten mit nosokomialer Pneumonie basiert und der Nachweis des HSV-Virus in mindestens 1 Studie nicht auf der BAL basiert (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit)</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Luyt 2020 (21) 02/2014 to 02/2018 France NCT021523 58	Multicenter RCT Efficacy of preemptive treatment with i.v. acyclovir on the duration of mechanical ventilation in patients with HSV oropharyngeal reactivation N=239	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • age ≥ 18 years receiving mechanical ventilation for ≥ 96 hrs with a predicted mechanical ventilation duration ≥ 48 hrs and a HSV-positive oropharyngeal swab <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Use of acyclovir, ganciclovir, or another antiviral with anti-HSV activity • Known hypersensitivity to acyclovir • Active HSV or CMV infection treated during the preceding month • Pregnancy or lactation • Pancytopenia, solid organ or bone-marrow transplant, immunosuppressant therapy • HIV infection, moribund condition • Decision made to withhold or withdraw life-sustaining therapies • ICU-readmission during the same hospital stay N=239 Age: 61 (48-71) days Men: 68.1 %	Acyclovir (5 mg/kg) 3 times daily (n=119) vs. matching placebo (n=120) every 8 hrs for a maximum duration of 14 days	<u>Primary:</u> Number of ventilation-free days at day 60 <u>Secondary:</u> 60-day mortality mechanical ventilation duration Occurance of HSV broncho- pneumonitis or active CMV infection Secondary bacterial pneumonia Bacteremia or fungemia Acute respiratory distress syndrome Septic shock <u>Safety endpoints:</u> Acute renal failure neurotoxicity	<u>60-day mortality:</u> No difference shown at day 60: 22 vs. 33 %; RD 0.11 (95 %CI -0.004 to 0.22) Difference shown over the 60-day period: HR 0.61 (95 %CI 0.37 to 0.99) <u>Ventilator-free days:</u> Median: 35 (IQR 0-53) vs. 36 (0-50) days <u>Duration of mechanical ventilation:</u> Median: 17 (IQR 7-39) vs. 13 (5-23) days <u>ICU length of stay:</u> 20 (ICU 12-41) vs. 17 (IQR 11-31) days <u>Hospital-acquired bacterial pneumonia:</u> 49 vs. 45 % <u>Safety:</u> comparable AE rate Renal failure in 3 vs. 2 patients, no neurologic adverse events	2-

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		Primary reason for ventilation: Acute respiratory failure: 23.5 % mechanical ventilation: 10 (IQR 8-14) days				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In patients receiving mechanical ventilation for 96 hours or more with HSV reactivation in the throat, use of aciclovir, 5 mg/kg, 3 times daily for 14 days, did not increase the number of ventilation-free days at day 60, compared with placebo. These findings do not appear to support routine preemptive use of aciclovir in this setting."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute multizentrische Studie mit einem Einschluss von 239 Patienten (geplant waren 480) mit mechanischer Beatmung und einem HSV-Nachweis im oropharyngealen Abstrich, bei 47 % der Patienten wird als Endpunkt eine nosokomiale Pneumonie berichtet (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Es konnte kein Unterschied im geplanten Hauptzielkriterium (beatmungsfreie Tage) nachgewiesen werden. Für die Sterblichkeit über 60 Tage konnte ein Vorteil für die mit Acyclovir behandelten Patienten gezeigt werden (für den Gesamtzeitraum, nicht aber den konkreten Zeitpunkt). Die eingeschränkte Präzision der Ergebnisse basiert auf dem Ende der Förderung der Studie, so dass die Studie ab 11/2016 nur noch in den 2 (von 16) am besten rekrutierenden Zentren fortgesetzt wurde.</p> <p>AECOPD: acute exacerbations of COPD; ASP: antimicrobial stewardship program; CAP: community-acquired pneumonia; CG: Control group; CI: Confidence interval; CPOE: computerized physician order entry; EHR: electronic health record; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HR: hazard ratio; IG: Intervention group; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit, LOS: Length of stay, MD: Mean difference; N: number of studies, n: number of patients; OR: Odds Ratio; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia; WISCA: weighted incidence syndromic combination antibiogram</p>						

5.6.3. Fragestellung 3

Es wurden vier systematische Übersichten (22-25) mit einer systematischen Suche bis Mai 2020 identifiziert. Die letzte systematische Suche erfolgte in den einzelnen Übersichten in den Jahren 2020 (Tang 2021), 2017 (Xu 2018) und 2014 (Russell 2016, Valachis 2015).

Charakteristika

Alle vier systematischen Übersichtsarbeiten schließen Patienten mit ventilationsbedingter Pneumonie ein, wobei Russell 2017 eine breitere Indikation von Patienten mit ventilationsbedingten Infektionen (Tracheobronchitis oder Pneumonie) einschließt. Drei der systematischen Übersichten untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit allgemeiner inhalativer Kombinationstherapien (Russell 2016, Tang 2021, Xu 2018), wobei die Arbeit von Xu 2018 im Rahmen eines netzwerk-metaanalytischen Vergleichs die Wirksamkeit von drei verschiedenen Antibiotika (Tobramycin, Colistin, Amikacin) vergleicht. In der systematischen Übersicht von Valachis et al. 2015 wurde die Wirksamkeit einer Inhalation von Colistin untersucht.

Ergebnisse

Es wurden Ergebnisse für die geplanten Endpunkte Sterblichkeit (Gesamt und infektionsbedingt), Eradikationsraten und Behandlungsdauer berichtet. In die Evidenztafel wurden zusätzlich alle berichteten Ergebnisse zum klinischen Ansprechen (engl. Clinical cure/response or recovery) und den Nebenwirkungen der Therapien (v.a. Nephrotoxizität) übernommen. Die systematische Übersichtsarbeit von Russell 2016 berichtet ausschließlich Ergebnisse zum klinischen Ansprechen, ohne die Ergebnisse der Einzelstudien zusammenzufassen.

Sterblichkeit

Drei systematische Übersichtsarbeiten (Tang 2021, Valachis 2015, Xu 2018) berichteten Ergebnisse zum Gesamtüberleben und konnten keinen allgemeinen Überlebensvorteil der inhalativen Antibiotikatherapie bestätigen. Zwei Arbeiten (Tang 2021, Xu 2018) berichteten jedoch unterschiedliche Behandlungseffekte der verschiedenen Antibiotika mit einem deutlichen Überlebensvorteil für Tobramycin und Colistin. Die Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse von Xu 2018 quantifizierten für Tobramycin den mit Abstand deutlichsten Überlebensvorteil vor Colistin und Amikacin. Zu beachten ist dabei die sehr geringe Fallzahl der mit Tobramycin behandelten Patienten (43 in Xu 2018 und 13 in Tang 2021). In der systematischen Übersicht von Valachis 2015 konnte ein Vorteil für das infektionsbedingte Überleben identifiziert werden

Behandlungsdauer

Eine systematische Übersicht (Tang 2021) berichtet Ergebnisse zur Beatmungsdauer, konnte aber keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen mit und ohne inhalative Therapie identifizieren

Eradikationsraten

Drei systematische Übersichten (Tang 2021, Valachis 2015, Xu 2018) berichteten eine höhere Eradikationsrate in der Interventionsgruppe mit inhalativen Antibiotika.

Klinisches Ansprechen

In der systematischen Russell 2016 konnten zwei randomisierte Studien statistisch significant höhere Ansprechraten in der Interventionsgruppe mit inhalativen Antibiotika nachweisen, drei weitere randomisierte Studien wiesen höhere Ansprechraten in der Interventionsgruppe aus und eine Studie zeigte keine Unterschiede. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Definitionen des Endpunktes verzichteten die Autoren auf eine quantitative Zusammenfassung (Metaanalyse) der Ergebnisse.

Drei weitere systematische Übersichten (Tang 2021, Valachis 2015, Xu 2018) berichteten eine höhere Ansprechraten in der Interventionsgruppe mit inhalativen Antibiotika und nutzten sehr unterschiedliche Bezeichnungen als Clinical cure in Tang 2021, Clinical response in Valachis 2015 und Clinical recovery in Xu 2018.

Nebenwirkungen

Drei systematische Übersichten berichteten keine Unterschiede im Auftreten von Nierenschädigungen (Tang 2021) oder Nephrotoxizitäten (Valachis 2015, Xu 2018). Tang 2021 berichtet jedoch ein vermehrtes Auftreten von Bronchospasmen in der Interventionsgruppe mit inhalativen Antibiotika.

Evidenz

Die Evidenzgrade basieren vorrangig auf dem Design der eingeschlossenen Primärstudien. Zwei Übersichten (Russell 2016, Tang 2021) basieren ausschließlich auf randomisierte Studien. Die systematische Übersicht von Russell 2017 basiert auf den Ergebnissen aus sechs randomisierten Studien mit insgesamt 305 Patienten mit ventilationsbedingten Infektionen, während die Übersicht von Tang 2021 auf den Ergebnissen aus 11 randomisierten Studien mit 1210 Patienten mit ventilationsbedingter Pneumonie basiert.

Die zwei weiteren Studien basieren auf einer gemeinsamen Auswertung von randomisierten und Beobachtungsstudien (24, 25). Dabei schließt Valachis 2015 acht einarmige Studien in die Übersicht, aber nicht in die Metaanalysen ein und wertet die Ergebnisse aus weiteren acht Studien mit bis zu 690 Patienten metaanalytisch aus. Die Arbeit von Xu 2018 basiert auf 13 Studien und berichtet Ergebnisse für bis zu 1031 Patienten.

Ausgehend von diesen Studiendesigns erfolgten weitere Abwertungen des Evidenzgrad auf

- 1- aufgrund der Inkonsistenz der Primärstudien (Tang 2021),
- 2 aufgrund von Studienlimitationen und unzureichender Präzision trotz des sehr guten Designs als Netzwerkmetaanalyse (Xu 2018),

2- aufgrund von Studienlimitationen, Inkonsistenz sowie unzureichender Präzision und

3 aufgrund von Inkonsistenz und unzureichender Präzision (Valachis 2015).

Tabelle 46: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Fragestellung 3)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Russell 2016 (22) Search until 10/2014	efficacy and safety of using inhaled antibiotics for treatment of VAP or VAT	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs including mechanically ventilated patients diagnosed with VAP or VAT • Intervention with use of inhaled antibiotics for treatment of VAP or VAT compared to or in addition to iv. antibiotics • Reported on clinical cure as an outcome N=6 RCTs with 305 patients	Use of inhaled antibiotics for treatment of VAP or VAT vs. intravenous antibiotics including tobramycin (N=1), amikacin (N=1), colisthmethate sodium (N=1), combined amikacin/ceftazidime (N=1) or aerosolized antibiotic choice upon culture results at the treating physician's discretion (N=2)	clinical cure as an outcome (e.g. clinical pulmonary infection score) or successful treatment defined as objective measures of cure (N=2) or less objective definitions (e.g., favorable clinical outcome, as defined by the treating physician or study team) (N=4) follow-up over 7 to 36 months	Clinical cure: 2 studies (n=86) found statistically significant improvements: <ul style="list-style-type: none"> • Palmer 2008 (n=43) stated higher reductions of signs of respiratory infection and VAP in IG vs. placebo (73.6 % to 35.7 % vs. 75 % to 78.6 %) and reduction in clinical pulmonary infection score (-1.42 vs. placebo: + 0.04) (both p ≤ .05) • Palmer 2014 (n=43): stated higher reductions of CPIS score in IG vs. placebo (9.3 ± 2.7 to 5.3 ± 2.6 vs. 8.0 ± 2.3 to 8.6 ± 2.10; p = 0.0008) 4 studies (n=219) stated no differences: <ul style="list-style-type: none"> • Rattanaumpawan 2010 (n=100): favourable clinical outcome in 51.0 vs. 53.1% (iv. Was given as the discretion of the treating physician) • Hallal 2007 (n=10): 100 % of VAP patients treated with aerosolized tobramycin and intravenous β-lactam antibiotics vs. 60% had clinical resolution of VAP • Niederman 2012 (n=79): Clinical cure in 93.8 % (Amikacin every 12 hrs) vs. 75 % (Amikacin every 24 hrs) vs. 87.5 % (placebo) (p = 0.467) • Lu 2011 (n=40): no differences in successful treatment shown (70 vs. 55 %; p = 0.33). 	2- Downgrading due to study limitations, imprecision and inconsistency
<p>Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This systematic review found insufficient evidence for the use of inhaled antibiotic therapy as primary or adjuvant treatment of VAP or VAT. Given the variations in study protocols, antibiotics studied and vague definition of clinical cure as an outcome measure, additional, adequately powered randomized-controlled trials with strict definitions of outcome assessments and use of previously validated nebulizer delivery methods for antibiotic administration are needed to assess the efficacy of inhaled antibiotic therapy for VAP and VAT. "</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativen Antibiotikatherapien auf der Grundlage von 6 randomisierten Studien mit 305 Patienten (aufgrund der geringen Anzahl von Patienten Abwertung aufgrund von geringer Präzision, alle Studien wurden auch in Xu 2018 eingeschlossen, aber hier erfolgte eine Beschränkung auf randomisierte Studien). Es wurden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität der systematischen Übersicht identifiziert. Die Autoren bewerteten die Studienlimitationen und sehen die größten Probleme in der unterschiedlichen Definition von clinical cure, in der unverblindeten Erfassung des Endpunktes in 2 Studien (eine mit einem positiven Effekt) sowie der Pharmafinanzierung zweier anderer Studien (eine mit einem positiven Effekt) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). In 5/6 RCTs erhielten Patienten in beiden Behandlungsarmen i.v. Antibiotika. Auf eine Zusammenfassung der Studien wurde aufgrund der Unterschiede in den Interventionen sowie den Endpunktdefinitionen verzichtet (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz).</p>						
<p>Tang 2021 (23) Search to 05/2020 CRD420201 86970</p>	<p>Efficacy and safety of adjunctive inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs including VAP patients • Comparison of adjunctive inhaled antibiotic iv. antibiotic therapy vs. adjunctive inhaled placebo or blank control+intravenous antibiotic therapy • Results on all-cause mortality, clinical cure, microbiological eradication, durations of mechanical ventilation and ICU stay, and safety outcomes were reported <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studies with paediatric patients, incomplete data, clinical trial studies, in vitro studies, animal experiments, case reports <p>N=11 RCTs n=1210 patients</p>	<p>adjunctive inhaled antibiotic iv. antibiotic therapy</p> <p>vs.</p> <p>adjunctive inhaled placebo or blank control+iv. antibiotic therapy</p> <p>inhalation of Colistin (2 RCTs), Amikacin (3 RCTs), Tobramycin (3 RCTs) Amikacin alone or in combination (3 RCTs)</p>	<p><u>Primary:</u> All-cause mortality (mortality at the longest follow-up time point was extracted)</p> <p><u>Additional:</u> clinical cure, microbiological eradication, durations of mechanical ventilation and ICU stay,</p> <p><u>Safety:</u> e.g. renal impairment, bronchospasm, new drug resistance during treatment.</p>	<p>All-cause mortality_(N=9, n=1059): No difference shown: 27.8 vs. 28.0 %; RR 1.00 (95 %-CI 0.82 to 1.21) with moderate heterogeneity between results of studies (I²=45 %),</p> <ul style="list-style-type: none"> • amikacin administered twice a day suggested no additional benefit • inhaled tobramycin (RR 0.43, 95 %-CI 0.22 to 0.86) and colistin (RR 0.75, 95 %CI 0.56 to 1.00) potentially improved survival <p>Clinical cure_(N=9, n=975): higher in IG: 60.5 vs. 52.4 %; RR 1.13 (95 %-CI 1.02 to 1.26) with moderate heterogeneity between results of studies (I²=38 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • only the administration of inhaled colistin improved the clinical cure (RR 0.75, 95 %-CI 0.56 to 1.00) <p>Microbiological eradication_(N=9, n=1093): higher in IG: 64.2 vs. 44.5 %; RR 1.45 (95 %-CI 1.19 to 1.76) with moderate heterogeneity between results of studies (I²=53 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgroup analysis demonstrated improvements for all inhaled antibiotics • except amikacin (400mg q24h) when administered once per day <p>Duration of mechanical ventilation/ICU stay (N=2, n=549/638):</p>	<p>1-</p> <p>Downgrading due to inconsistency</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumoniae, and Escherichia coli were the fourmost commonly isolated microorganisms			no additional benefit on shortening of the duration of mechanical ventilation: SMD 0.02, 95 %- CI 0.15 to 0.18) or ICU stay (SMD -0.02, 95% CI -0.17 to 0.14) days Safety (N=5): <ul style="list-style-type: none"> no difference in renal impairment: 10.8 vs.12.4 %; RR 0.87 (95 % CI 0.62 to1.21) (n=1041) but increased risk of bronchospasm: 5.3 vs. 1.7 %; RR 2.74 (95 %-CI 1.31 to 5.73) (n=959) 	
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “We found that intermediate outcomes, such as the rate of clinical cure and microbiological eradication, were improved by the use of adjunctive inhaled antibiotics. Antibiotics that can induce renal impairment, such as amikacin or colistin, were tolerated by patients when they were delivered through the airway. Future research is still needed to determine the optimal dosage and device for inhaled antibiotics, especially for the treatment of VAP caused by MDROs. In conclusion, the use of nebulized antibiotics is not supported by the currently available evidence as a routine therapeutic strategy for VAP.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie auf der Grundlage von 11 randomisierten Studien bei insgesamt 1210 Patienten. Es wurden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Kontaktierung der Autoren). Bei Zusammenfassung der Ergebnisse von jeweils 9 Studien wurde kein Einfluss auf die Mortalität bei verbesserter klinischer Heilung und mikrobiologischen Eradikationsraten unter inhalativer Therapie festgestellt werden. Das Vertrauen in die Ergebnisse wurde bei moderater Heterogenität der Ergebnisse vorrangig aufgrund von Inkonsistenz (vor allem aufgrund den verschiedenen Diagnosekriterien einer VAP, der Definition von Clinical cure und der verschiedenen Methoden zur Bestimmung der mikrobiologischen Kulturen) abgewertet.</p>						
Valachis 2015 Search until 09/2014	efficacy and safety of aerolized colistin as adjunctive therapy either to IV antimicrobials or to IV colistin monotherapy in the	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> For the systematic review: All studies on the efficacy and safety of aerolized (AS) colistin in the treatment of VAP in adult patients for the meta-analysis: comparison of the use of AS colistin (as adjunctive treatment or monotherapy) (experimental arm) vs. iv. 	Aerolized colistin (as adjunctive treatment or monotherapy) (experimental arm) vs. iv. Antimicrobials (standard arm)	<u>Primary:</u> clinical response rate (clinical cure or clinical improvement (complete or partial resolution, respectively, of the signs and symptoms of infection by the end of therapy)	Overall mortality (N=7, n=668): no difference shown: 39.7 vs. 46.5 % (OR 0.74; 95 %-CI 0.54 to 1.01) with small heterogeneity between studies (I ² = 25 %) Infection-related mortality (N=4, n=295): benefit shown for IG (OR 0.58; 95 %-CI 0.34–0.96) with moderate heterogeneity between studies (I ² =46 %) Clinical response (N=8, n=690): benefit shown for IG: 64.1 vs. 49.0 % (OR 1.57; 95 %-CI 1.14–2.15) with small heterogeneity between studies (I ² =37%)	3 Downgrading due to inconsistency and imprecision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	treatment of VAP	Antimicrobials (standard arm) N=16 studies (8 single-arm studies, 8 comparative studies)		Secondary: microbiological eradication (no growth of the causative pathogen at the end of therapy, regardless of the clinical outcome) infection-related mortality overall mortality nephrotoxicity, other adverse events (e.g. neurotoxicity)	Microbiological eradication (N=7, n=668): benefit shown for IG (OR 1.61; 95 %-CI 1.11–2.35) with small heterogeneity between studies ($I^2=0\%$) Nephrotoxicity (N=5, n=448): no difference shown (OR 1.18; 95 %-CI 0.76–1.83) with small heterogeneity between studies ($I^2=0\%$)	
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In conclusion, the present meta-analysis summarizes the current evidence regarding the role of AS colistin in the treatment of VAP. Administration of AS colistin was found to improve the outcome of patients with VAP although the level of evidence was low. Hence, based on the present results, the addition of AS colistin should be considered as a treatment option in patients with VAP, especially in those patients who are not improving with systemic therapy. Further evidence, based on randomized trials, is necessary to confirm the present findings.”						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie mit Colistin auf der Grundlage von 16 Studien, von denen 8 vergleichende Studien (davon 1 RCT) mit bis zu 690 Patienten in die Metaanalysen einbezogen wurden. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. mögliches Konfounding aufgrund der Zusammenfassung nicht-adjustierter Ergebnisse in den Metaanalysen). Bei Zusammenfassung der Ergebnisse von bis zu 8 Studien wurde eine verbesserte infektions-bedingte Mortalität, eine verbesserte klinische Wirkung sowie eine verbesserte mikrobiologische Eradikation, aber keine Verringerung der Sterblichkeit oder erhöhte Nephrotoxizität beim zusätzlichen inhalativem Einsatz von Colistin festgestellt. Es sollte beachtet werden, dass die Dosierungen von Colistin und die verursachenden Mikroorganismen zwischen den Studien eine hohe Variation aufwiesen, welche die Ergebnisse der Studien beeinflussen (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz) und die Studien vorrangig nicht-randomisiert waren und die Ergebnisse kleiner Studien (daher Abwertung aufgrund unzureichender Präzision) zusammenfassen.						
Xu 2018 (25)	Effect of aerosolized antibiotics in VAP patients	<u>Inclusion criteria:</u> • patients were mechanically ventilated and diagnosed with VAP	intervention used inhaled antibiotics for	clinical recovery, microbiological eradication,	Mortality (N=14, n=1007): • no differences shown (RR 0.88, 95% CI 0.74–1.04) with small heterogeneity ($I^2 = 23.6\%$)	2 Network meta-analysis

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika) und	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Search until 09/2017	on clinical recovery, microbiologic al eradication, mortality, and nephrotoxicity; comparison of the efficacy of three aerosolized antibiotics	<ul style="list-style-type: none"> intervention used inhaled antibiotics for treatment of VAP compared with intravenous antibiotics; at least one of the following outcomes was reported: clinical recovery, microbiological eradication, mortality, and nephrotoxicity <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studies with paediatric patients, incomplete data, clinical trial studies, in vitro studies, animal experiments, case reports <p>13 studies (9 observational, 8 RCTs)</p>	<p>treatment of VAP vs. intravenous antibiotics</p> <p>3 studies investigated the effect of inhaled amikacin</p> <p>3 studies concerned inhaled tobramycin</p> <p>8 studies concerned colistin</p>	mortality (at the longest follow-up) nephrotoxicity	<ul style="list-style-type: none"> no differences between aerosolized amikacin and colistin shown benefit shown for aerosolized tobramycin vs. CG (n=464) (NMA: RR 0.34, 95% CI 0.14–0.70) benefit for aerosolized tobramycin (n=43) vs. aerosolized amikacin (n=138) (NMA: RR 0.26, 95% CI 0.089–0.67) and aerosolized colistin (NMA: RR 0.39, 95% CI 0.16–0.84) ranks in efficacy in avoiding death (highest to lowest rank): tobramycin (n=43, 98.5% probability), colistin (n=362, 0.99% probability) and amikacin (n=138, 0.37% probability) <p>Clinical recovery (N=15, n=1031):</p> <ul style="list-style-type: none"> benefit for aerosolized antibiotics (RR 1.21, 95% CI 1.09–1.34) with small to moderate heterogeneity among the studies ($I^2 = 36.2\%$) higher benefit for aerosolized tobramycin (NMA: RR 1.7, 95% CI 1.1–2.7) and colistin (NMA: RR 1.2, 95% CI 1.0–1.4) vs. control (n=476) benefit for aerosolized tobramycin vs. aerosolized amikacin (NMA: RR 1.8, 95% CI 1.1–3.0) no differences among other interventions shown ranks in efficacy: tobramycin (n=48, 92.3% probability), colistin (n=372, 7.4% probability) and amikacin (n=135, 0.2% probability) <p>Microbiological eradication (N=10, n=586):</p> <ul style="list-style-type: none"> benefit for aerosolized antibiotics (RR 1.42, 95% CI 1.22–1.65) with substantial heterogeneity among the studies ($I^2 = 68.5\%$) None of the studies used aerosolized tobramycin Higher benefit for aerosolized colistin vs. intravenous antibiotics (n=271) (NMA: RR 1.3, 95% CI 1.0–1.6) 	Downgrading due to study limitations and imprecision

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
					<ul style="list-style-type: none"> No differences among other comparisons shown highest rate of microbiological eradication with colistin (n=241, 86.2% probability) <p>Nephrotoxicity (N=6, n=511):</p> <ul style="list-style-type: none"> no differences shown (RR 1.00, 95% CI 0.72–1.39) with small heterogeneity among studies ($I^2 = 19.4\%$) no differences shown between groups in the NMA hierarchy for safety in avoiding renal toxicity (highest to lowest rank): tobramycin (69.4% probability), amikacin (29.4% probability) and then colistin (0.5% probability) 	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Aerosolized antibiotics appear to be useful treatment for VAP with respect to clinical recovery and microbiological eradication, and do not seem to increase mortality or nephrotoxicity risks. Our network meta-analysis in patients with VAP suggests that clinical recovery benefits are associated with aerosolized tobramycin and colistin (especially tobramycin), microbiological eradication with aerosolized colistin, and survival with aerosolized tobramycin, mostly based on observational studies. Moreover, we should take into account that some studies using aerosolized antibiotics failed to show an improvement, and data of other studies are still not published. Due to the low level of evidence, definitive recommendations cannot be made before additional large randomized studies are carried out."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativen Antibiotikatherapien auf der Grundlage von 17 Studien (8 Beobachtungsstudien, 9 randomisierte Studien) bei insgesamt 1031 Patienten mit einem netzwerk-metaanalytischen Vergleich zwischen verschiedenen Antibiotika (Tobramycin, Colistin, Amikacin). Es wurden hohe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert, welche vorrangig fehlenden Informationen basieren (v.a. fehlende Registrierung des Protokolls, keine Beschreibungen der doppelten Auswahl von Studien und Extraktion von Informationen, fehlende Details in der Bewertung von Studienlimitationen, fehlende Informationen zum Umgang mit Konfounding) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Die Autoren sehen Limitationen in der studienspezifischen Definition der Endpunkte, weiteren, die Wirksamkeit der Intervention beeinflussenden Faktoren (z.B. Beatmungstyp, Setting, Verbindungen, Befeuchtung, Filter), Pathogenen und vermuten einen möglichen „Small-Study Effekt“, die Vergleiche zwischen den Antibiotika basieren auf indirekten Vergleichen und einer sehr kleinen Anzahl von mit Tobramycin behandelten Patienten. Bei Zusammenfassung aller Studien konnte ein Vorteil unter inhalativer Therapie für die Endpunkte Clinical recovery und mikrobiologische Eradikation festgestellt werden. Im Rahmen der Netzwerk-Metaanalyse wurde beim Vergleich der verschiedenen Behandlungsoptionen ein Vorteil von Tobramycin und Colistin im Vergleich zu Amikacin festgestellt, wobei zu beachten ist, dass (die Ergebnisse zu Tabramycin auf sehr kleinen Studien mit insgesamt weniger als 50 Patienten basieren (daher Abwertung aufgrund von geringer Präzision).</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HR: hazard ratio; iv.: intravenous; IG: Intervention group; N: number of studies; n: number of patients; NMA: Network meta-analysis; OR: Odds Ratio; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia; VAT: tracheobronchitis</p>						

5.6.4. Fragestellung 4

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Es wurden acht systematische Übersichten (39-41, 43-47) mit einer systematischen Suche bis Mai 2020 zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf die Sterblichkeit und Behandlungsdauer identifiziert werden. Die letzte systematische Suche erfolgte in den Jahren 2020 (Onorato 2022), 2016/17 (Bai 2018, Schmid 2019, Sjövall 2017, Vardakas 2018, Zusman 2017), 2013 (Paul 2018) und 2009 (Kumar 2010).

Charakteristika

Insgesamt drei der systematischen Übersichten untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit allgemeiner antibiotischer Kombinationstherapien (Kumar 2010, Schmid 2019, Sjövall 2017). Alle weiteren Arbeiten konzentrierten sich auf spezialisierte Kombinationstherapien:

- Tigecyclin-basierte Kombinationstherapien (Bai 2018),
- Beta-Laktam-basierte Kombinationstherapien (Onorato 2022),
- Colistin-basierte Kombinationstherapien (Vardakas 2018),
- Polymyxin-basierten Kombinationstherapie (Zusman 2017) oder
- Kombinationstherapien auf der Basis von Aminoglycosiden und Beta-Lactamen (Paul 2018).

Eine der Arbeiten schloss Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein (Bai 2018). Drei weitere Arbeiten basieren auf Ergebnissen von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (Kumar 2010, Paul 2018, Sjövall 2017). Weitere drei systematische Übersichten untersuchten Patienten mit einer Infektion mit verschiedenen gram-negativen Bakterien (Schmid 2019, Vardakas 2018, Zusman 2017). Eine letzte Arbeit schloss Patienten mit Bakteriämie oder nosokomialer bzw. beatmungsassoziierter Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* (Onorato 2022) ein.

Ergebnisse

Für die allgemeine Kombinationstherapie konnte eine systematische Übersicht (Schmid 2019) in der gemeinsamen Auswertung von 45 Fallserien und Kohortenstudien (1816 Patienten) bei Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae eine geringere Sterblichkeit unter Kombinationstherapie feststellen (RR 0,83; 95 %-KI 0,73 bis 0,93). Die Mortalitätsrate unter Monotherapie lag bei 56,7 %. Die zusätzlich identifizierten zwei kleinen randomisierten Studien und Fall-Kontrollstudien konnten diesen Vorteil nicht bestätigen. Die weiteren Übersichtsarbeiten zu allgemeinen antibiotischen Kombinationstherapien konnten keine Reduktion der Sterblichkeit zeigen. Dies trifft sowohl auf Kumar 2010 zu, der auf der Basis von 50 Studien mit allen 8504 Patienten mit gram-negativen Infektionen keinen Vorteil der antibiotischen Kombinationstherapie (OR 0,86; 95 %-KI 0,71 bis 1,03) zeigen konnte. In dieser Übersichtsarbeit konnte jedoch ein Vorteil einer Kombinationstherapie bei Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko (> 25 %) gezeigt werden (OR 0,54; 95 %-KI 0,45 bis 0,66), nicht aber für Patienten mit nosokomialer-/beatmungsassoziierter Pneumonie oder gram-negativen Infektionen. Die dritte systematische Übersichtsarbeit von Sjövall 2017 konnte für Patienten mit schwerer Sepsis und einer Mortalitätsrate von 21,3 % unter Monotherapie auf der Basis

von 13 randomisierten Studien keinen Vorteil für die Kombinationstherapie (1,11, 95 %-KI 0,95 to 1,29) zeigen.

Eine weitere systematische Übersicht (Bai 2018) konnte auf der Basis von 5 Kohortenstudien mit insgesamt 325 Patienten mit nosokomialer Pneumonie eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit durch den Einsatz einer Tigecyclin-basierte Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie (OR 0,44; 95 %-KI 0,28 – 0,7) feststellen. Die Sterblichkeit unter Monotherapie lag hier bei 58,1 %. Eine Reduktion der Sterblichkeit konnte auch die systematische Übersicht von Zusman et al. 2017 für verschiedene Kombinationstherapien (im Vergleich zu verschiedenen Monotherapien) feststellen. So konnte auf der Basis von jeweils sieben Kohortenstudien mit 537 bzw. 285 Patienten mit einer gram-negativen Infektion ein Überlebensvorteil festgestellt werden für die Kombinationstherapie mit Polymyxinen und Carbapenemen (OR 0,63; 95 %-KI 0,42 to 0,97) bzw. Polymyxinen und Aminoglycosiden oder Tigecyclin oder Fosfomycin bei *Klebsiella pneumoniae* Bakteriämie (OR 0,48, 95 %-KI 0,28 - 0,83).

Eine weitere systematische Übersicht (Onorato 2022) konnte auf der Basis von 14 bzw. 19 Studien mit 1689 bzw. 3807 Patienten mit Bakteriämie oder nosokomiale bzw. beatmungsassoziierter Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* keinen Vorteil einer empirischen Beta-Laktam-basierten Kombinationstherapie (RR 0,94; 95%-KI 0,77 bis 11,16) oder der gezielten an die Resistenzlage angepassten Kombinationstherapie (RR 0,95; 95%-KI 0,78 bis 1,16) feststellen. Die Sterblichkeitsraten unter Monotherapie lagen bei 25,1 % und 20,9 %. Ein Cochrane-Review (Paul 2018) stellte sogar auf der Basis von 69 (quasi-) randomisierten Studien mit insgesamt 7863 Sepsis Patienten ein tendenziell schlechteres Überleben unter Beta-Laktam-basierter Kombinationstherapie (RR 1,03, 95 %-KI 0,77 bis 1,37 bzw. RR 1,18, 95 %-KI 0,99 bis 1,41 bei gleichen bzw. unterschiedlichen Beta-Laktam-Antibiotika in der Mono- und Kombinationstherapie). Hier sind die geringen Sterblichkeitsraten von 10,6 % und 9,1 % und die geringere Rate an bakteriellen Superinfektionen und Nephrotoxizität unter Monotherapie zu beachten. Auch die Übersicht von Vardakas et al. 2018 konnte auf der Basis von 23 Kohortenstudien mit 2328 Patienten mit gram-negativen Infektionen keine Mortalitätsreduktion unter einer Colistin-basierten Kombinationstherapie feststellen (RR 0,91, 95 %-KI 0,82 bis 1,02). Die Sterblichkeitsrate unter Monotherapie lag bei 44,7 %.

Evidenz

Insgesamt zwei systematische Übersichten (Paul 2018, Sjövall 2017) basieren auf randomisierten Studien. Dabei konnte Paul 2018 insgesamt 69 Studien mit insgesamt 7863 Patienten identifizieren, während Sjövall 2017 13 Studien mit insgesamt 2633 Patienten auswertete. Diese Studien wurden mit dem Evidenzgrad 2 bzw. 2- bewertet. Der Evidenzgrad basiert auf dem Design der eingeschlossenen Studien sowie einer Abwertung der Evidenz aufgrund von Studienlimitationen der Primärstudien und einem möglichen Publikationsbias sowie der unzureichenden Präzision in Sjövall 2017.

Alle anderen Studien schlossen randomisierte, prospektive und retrospektive Kohortenstudien in ihre Auswertungen ein. Dabei entsprachen sehr unterschiedliche Anzahlen von Studien und Patientenzahlen den Einschlusskriterien. Während Bai 2018 insgesamt 5 Studien mit 476 Patienten einschloss, konnten Kumar und Schmid et al. 2019 50 bzw. 53 Studien mit 8504 bzw. 4514 Patienten identifizieren und auswerten. Die systematischen Übersichte von Onorato 2022 und Zusman 2017 wurden mit dem Evidenzgrad 2 bewertet. Die systematischen Übersichten von Bai 2018 und Schmid 2019 wurden mit dem

Evidenzgrad 2- bewertet. Abwertungen basieren auf der eingeschränkten Konsistenz der Ergebnisse in den Einzelstudien und Subgruppen (Bai 2018, Schmid 2019). Zwei weitere systematische Übersicht wurden mit dem Evidenzgrad 3 bewertet. Die Evidenz wurde aufgrund der hohen Einschränkungen der methodischen Vorgehensweise in der Erstellung der Übersichtsarbeiten sowie aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse abgewertet.

Tabelle 47: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Bai 2018 (39) Search until 02/ 2017	To evaluate the efficacy and safety of tigecycline monotherapy or combination therapy for the treatment of HAP.	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studies that compared tigecycline to any other antibiotics combined with tigecycline for HAP among adults <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Studies with paediatric patients, incomplete data, clinical trial studies, in vitro studies, animal experiments, case reports <p>5 studies (2 prospective and 3 retrospective cohort studies) with 476 patients</p>	<p>tigecycline combinations or tigecycline + colistin</p> <p>vs.</p> <p>tigecycline monotherapy</p>	<p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortality <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical response Adverse events 	<p>Mortality (N=5, n=325) lower in IG (IG vs. CG: 38.3 vs. 58.1%, OR 0.44*, 95%-CI 0.28 to 0.71) with low heterogeneity between studies ($I^2=0\%$)</p> <p><u>Prospective cohort studies</u> (N=2, n=83) No significant difference shown (IG vs. CG: 22.4 vs. 40%, OR 0.45*, 95%-CI 0.16 to 2.26)</p> <p><u>Retrospective cohort studies</u> (N=3, n=242) lower mortality in IG (IG vs. CG: 44.8 vs. 62.6%, OR 0,44*, 95%-CI 0.26 to 0.77)</p>	2- Downgrading due to inconsistency
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In conclusion, despite the limitations of our meta-analysis, combination therapy is an option and the one chosen by many physicians. Our study reveals that tigecycline combination therapy can reduce mortality. Guideline recommend combination therapy is usually used to manage XDR Gram-negative bacilli infections. Tigecycline is usually used in combination with cefoperazone-sulbactam, carbapenems or aminoglycosides. It is also used in combination with polymyxin. Another option is high-dose tigecycline. High doses of tigecycline can improve pharmacokinetics characteristics and the concentration of the drug in lung tissue to improve clinical symptoms. However, high-dose tigecycline for the treatment of HAPs is an off-label use of the drug in hospital setting. It is necessary to obtain clinical evidence, pharmacokinetic data, microbiological examination results to make informed decision for patients. Otherwise, it is difficult to assess the patient’s risks and benefits. Therefore, further investigations with high-quality RCTs in patients with HAP in different ethnic populations is needed for re-evaluating tigecycline monotherapy vs. combination therapy.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Tigecyclin-basierten Kombinationstherapie auf der Grundlage von zwei prospektiven und drei retrospektiven Kohortenstudien bei insgesamt 476 Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Konfounderadjustierung der gepoolten Effektschätzer in den Metaanalysen). Bei Zusammenfassung aller Studien konnte eine Mortalitätsreduktion unter Kombinationstherapie festgestellt werden. Diese Ergebnisse basieren vorrangig auf den Ergebnissen der retrospektiven Studien und konnten durch die zwei sehr kleinen prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 83 Patienten und 23 Todesfälle nicht bestätigt werden (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz).</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Kumar 2010 (40) Search until 10/2009	Efficacy of combination antimicrobial therapy on mortality compared to monotherapy in patients with serious bacterial infections that can cause sepsis/septic shock.	50 studies (12 had split datasets (8 split by presence or absence of shock, 4 split by a severity of illness scoring system) with 62 datasets and 8504 patients (4553 monotherapy, 3951 combination therapy). Sample size among the different datasets ranged from 16 to 1111. N=12 RCTs N=38 prospective observational or retrospective cohort studies	two or more antibiotics vs. antibiotic monotherapy	Primary: <ul style="list-style-type: none"> • Mortality • infection-related mortality clinical failure was accepted when mortality was not provided	Mortality/Clinical failure (N=50, n=) IG vs. CG: 21,1 vs. 20,3 % (OR 0.856, 95%.CI 0.713 to 1.027) with moderate heterogeneity between results of different studies (I ² =45.1 %). <u>Subgroup analyses</u> depending on mortality/clinical failure rate in CG (with monotherapy): <ul style="list-style-type: none"> • < 15 % benefit for CG: 13,4 vs. 8,8 % (OR 1.53, 95%-CI 1.16 to 2.03). • 15 to 25%: no difference between IG and CG: 18.9 vs. 18.2 % (OR 1.05, 95%-CI 0.81 to 1.34). • > 25 % advantage for IG: 31,6 vs. 40,9 % (OR 0.54, 95%-CI 0.45 to 0.66). HAP/VAP: no difference shown (N=7): OR 1.043 (95%-CI 0.704 to 1.546) with small heterogeneity between results of different studies (I ² =17.9 %). Gram-negative infections: no difference shown (N=37): OR 0.829 (95%-CI 0.618 to 1.113) with moderate heterogeneity between results of different studies (I ² =56.5 %).	3 Downgrading due to severe study limitations and inconsistency

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, our study suggests that a survival benefit of combination antibiotic therapy in serious bacterial infections associated with sepsis is restricted to the most severely ill subset of patients with septic shock and/or a projected mortality/clinical failure rate of .25% (in the absence of combination therapy). Notably, our data also suggest the possibility that combination therapy may be associated with increased risk of death in patients with low mortality risk (<15%). The presence of septic shock may be a simple prospective method to identify patients who may benefit from combination therapy. Alternately, severity of illness scoring systems could be used to identify patients most likely to benefit."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer antibiotischen Kombinationstherapie bei Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen (z.B. Sepsis, septischer Schock) auf der Grundlage von 13 RCTs sowie 15 prospektiven und 34 retrospektiven Kohortenstudien. In die Metaanalyse wurden insgesamt 8504 Patienten mit dem primären Sterberisiko einer Sepsis/septischen Schocks eingeschlossen, u.a. mit nosokomialer und beatmungsassoziierter Pneumonie (7 Studien) oder gram-negativen Infektionen (37 Studien). Es wurden hohe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien und Beschreibung zur Konfounderadjustierung der gepoolten Effektschätzer in den Metaanalysen), die Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Limitationen abgewertet. Es konnte bei moderater Heterogenität der Ergebnisse kein Vorteil der Kombinationstherapie für alle Patienten und Patienten mit gram-negativen Infektionen werden. Der Vorteil der Kombinationstherapien konnte bei Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko (> 25 % unter Monotherapie gezeigt werden (OR 0,54, 95%-KI 0,45 – 0,66), aber nicht für Patienten mit HAP/VAP oder allgemeinen gram-negativen Infektionen (Abwertung aufgrund von Inkonsistenz, da Vorteil in einer von vielen Subgruppenanalysen gezeigt werden konnte).						
Onorato 2022 (41) Search until 12/ 2020	Efficacy of combination therapy vs. beta-lactam monotherapy for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infections.	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> studies reported enough data to calculate RR and 95% CI experimental or observational studies (case-control or cohort studies) studies were available as a full- text manuscript studies were written in English studies were published online and indexed up to October 2021. <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> meta- analyses, letters, reviews, meeting abstracts or editorial comments studies solely enrolling patients with cystic fibrosis studies including fewer than five patients studies reporting duplicate data 34 studies (6 RCTs, 6 prospective cohort, 22 retrospective cohort studies) with 4980 subjects (1916	beta-lactam + aminoglycoside (N=34) or beta-lactam + fluoroquinolone (N=14) vs. beta-lactam monotherapy	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> in-hospital mortality 14- day mortality 30-day mortality <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> microbiological cure clinical cure 	no difference shown between empirical combination and CG (RR>1 indicates there a benefit for CG): overall mortality (N=14, n=1689) IG vs. CG: 26.6 vs. 25.1 %, RR 0.94* (95%-CI 0.77 to 11.16) with no heterogeneity between primary studie (I ² =12.3 %) In-hospital mortality (N=6, n=731) IG vs. CG: 27.8 vs. 20.4, RR 1.07* (95%-CI 0.82-1.43) 14-day mortality (N=1, n=141) IG vs. CG: 18.4 vs. 24.3, RR 0.76* (95%-CI 0.36 to 1.61) 30-day mortality (N=7, n=817) IG vs. CG: 26.0 vs. 28.0%, RR 0.81*(95%-CI 0.55 to 1.20) no significant difference between targeted therapy and monotherapy (RR>1 indicates there a benefit for CG): <u>overall mortality (N=19, n=3807)</u> IG vs. CG: 22.7 vs. 20.9 %, RR 1,05 (95%-CI 0.78 to 1.16) with moderate heterogeneity between primary studie (I ² =42.2 %) <u>In-hospital mortality (N=10, n=1384):</u> IG vs. CG: 28.2 vs. 21.3%, RR 1.07* (95%-CI 0.76 to 1.49) <u>14-day mortality (N=1, n=141):</u> IG vs. CG: 18.4 vs. 24.3%, RR 0.76* (95%-CI 0.36 to 1.61) <u>30-day mortality (N=8, n=2281):</u> IG vs. CG: 17.9 vs. 20.6%, RR 0.89* (95%-CI 0.68 to 1.18)	2

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		received combination therapy and 3064 received monotherapy) n=4714 blood stream infection (BSI) due to <i>Pseudomonas</i> spp. n=244 pneumonia with- out BSI n=22 different source of infection (10 urinary tract, 4 intra-abdominal, 2 osteoarticular infection, 6 source was not specified)				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study demonstrated no difference in mortality rate, clinical cure rate and microbiological cure rate in patients treated with beta-lactam monotherapy or combination therapy for <i>P. aeruginosa</i> infections. However, more prospective high-quality studies evaluating specific drug combinations are needed to define the best treatment strategy in this setting."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Beta-lactam-Kombinationstherapie auf der Grundlage von 6 RCTs, 6 prospektiven und 22 retrospektiven Kohortenstudien. Eingeschlossen wurden insgesamt 4980 Patienten mit Bakteriämie oder nosokomialer bzw. beatmungsassoziierter Pneumonie durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Beschreibung zur Konfounderadjustierung der gepoolten Effektschätzer in den Metaanalysen). Es konnte bei geringer bis moderater Heterogenität der Ergebnisse kein Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden.</p>						
Paul 2018 (47) Search until 11/ 2013	To compare beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy in patients with sepsis and to	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs or quasi-randomized controlled trials. • hospitalized participants with sepsis acquired in the community <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • neonates and preterm babies. 	beta lactam antibiotic + Gentamicin or Tobramycin or Amikacin or Netilmicin	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • All-cause mortality by the end of the study follow-up. <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Treatment failure (death and/or one or 	Mortality (N=44, n=5577) <u>Comparison of the same beta lactam antibiotics</u> (N=13, n=1431) No difference shown (IG vs. CG 11.2 vs. 10.6%, RR 1.03 95%-CI 0.77 to 1.37) with no heterogeneity between results of primary studies ($I^2= 0\%$) GRADE: low due to imprecision and publication bias <u>Comparison of different beta lactam antibiotics</u> (N=31, n=4146)	2 Downgrading due to severe limitations in RCTs and publication bias

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	estimate the rate of adverse effects with each treatment regimen, including the development of bacterial resistance to antibiotics	<ul style="list-style-type: none"> studies including more than 15% neutropenic patients <p>69 RCTs (performed between 1968 and 2006) with 7863 patients (range 20 to 580 per trial).</p> <p>N=4 included children N=45 included participants with severe sepsis, suspected Gram-negative infection or pneumonia (designated as 'sepsis'). N=12 included participants with intra-abdominal infection, related mainly to the biliary tract N=7 included participants with urinary tract infection (5 of the studies included participants with Gram-positive infection)</p>	<p>or Streptomycin or Isepamicin or sisomicin.</p> <p>vs.</p> <p>intravenous beta lactam antibiotic given as monotherapy (penicillins; beta lactam drugs + beta lactamase inhibitors; cephalosporins ; carbapenems)</p>	<p>more serious morbid events)</p> <ul style="list-style-type: none"> Length of hospital stay Superinfection Colonization by resistant bacteria <p>Adverse effects (life-threatening or associated with permanent disability; serious: requiring discontinuation of therapy)</p>	<p>Non-significantly advantage for CG (IG vs. CG 11.3 vs. 9.1%, RR 1.18, 95%-CI 0.99 to 1.41) with small heterogeneity between results of primary studies ($I^2=19\%$).</p> <p>GRADE: low due to severe study limitations and publication bias</p> <p>Clinical failure (N=66, n=6803) <u>Comparison of the same beta lactam antibiotics (N=20, n=1870)</u> No difference shown (IG vs. CG 23.2 vs. 25.8%, RR 0.90 95%-CI 0.76 to 1.05) with no heterogeneity between results of primary studies ($I^2=0\%$) GRADE: very low due to study limitations and unclear correlation with mortality</p> <p><u>Comparison of different beta lactam antibiotics (N=46, n=4933)</u> advantage for CG (IG vs. CG 22.7 vs. 17.0%, RR 1.33, 95%-CI 1.19 to 1.49) with no heterogeneity between results of primary studies ($I^2=0\%$).</p> <p>GRADE: low due to severe study limitations and publication bias</p> <p>Adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bacterial superinfections: occurred more frequently with combination therapy (RR 1.33*, 95% CI 1.01 to 1.75; 28 studies, 3135 participants; Nephrotoxicity: more common in the combination arm in nearly all studies, with a highly significant combined risk ratio in favour of monotherapy (RR 3.33*, 95% CI 2.56 to 4.35) 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "We conclude that the addition of an aminoglycoside to a beta lactam does not improve the clinical efficacy achieved with the beta lactam alone. Substituting a narrow-spectrum beta lactam with an aminoglycoside for a single broad-spectrum beta lactam will result in increased failure rates and may be associated with increased mortality. Adverse events occur more frequently with combination treatment. Short-term combination therapy for sepsis does not prevent the development of resistant bacteria, as assessed by superinfection or colonization rates following antibiotic treatment. Thus, the use of beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis should be discouraged."</p> <p>„Future trials should differentiate between empirical and definitive antibiotic treatment. Appropriate antibiotic treatment has been shown to significantly reduce mortality and should therefore be reported, with results adjusted. Outcomes relevant to patients, such as survival and duration of hospitalization, should be assessed. Survival, if not assessed as a primary outcome, must at least be reported as a safety measure in all clinical trials.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Aminoglycosiden und Beta-Lactamen bei Patienten mit Sepsis auf der Grundlage von 69 RCTs oder quasi-RCTs mit insgesamt 7863 Patienten. Es wurden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. kann ein Publikationsbias aufgrund des fehlenden Vorliegens kleiner Studien mit einem Überlebensvorteil der Kombinationstherapien nicht ausgeschlossen werden). Es konnte bei geringer Heterogenität der Ergebnisse eine Tendenz für ein besseres Überleben unter Monotherapie bei relevant weniger Nephrotoxizitäten festgestellt werden. Die Evidenz wurde von den Autoren aufgrund unzureichender Präzision, Studienlimitationen und Publikationsbias für den Endpunkt Sterblichkeit mit gering und für das Therapieversagen mit sehr gering bewertet. Aufgrund der sehr hohen Anzahl von Studien und Studienteilnehmern kann von einem höchstens geringen Effekt ausgegangen werden, daher erfolgte hier eine Abwertung der Evidenz aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und Publikationsbias.</p>						
Schmid 2019 (43) Search until 12/2016	To investigate the effect of combination antimicrobial therapy versus monotherapy against multi-resistant Gram-negative bacteria on mortality and cure rate.	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> No restriction by study site, country, follow-up period, dose, or frequency of drug application Only parenteral and oral drug administration published in English <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Studies including not only carbapenemase-producing, MDR (multidrug resistant), XDR (extensively drug resistant), PDR (pan-drug resistant) Gram-negative bacteria 	two or more antibiotics vs. antibiotic monotherapy	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Mortality <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Clinical cure rate 	Mortality (N=53, n= 2105) <u>Case series and cohort studies</u> (N=45, n=1813) lower in IG (IG vs. CG: 43.3 vs. 56.7%, RR 0.83, 95%-CI 0.73 to 0.93) with low heterogeneity between studies ($I^2 = 24\%$) <u>Subgroup analyses</u> showed no benefit for <ul style="list-style-type: none"> MDR pseudomonas aeruginosa (N=1, n=49, RR 0.95; 95 %-CI 0.64 to 1.41) Metallo-Beta-lactamase producing Pseudomonas aeruginosa (N=1, n=15, RR 0.64; 95 %-CI 0.22 to 1.83) MDR/XDR Acinetobacter baumannii (N=14, n=1030, RR 0.85; 95 %-CI 0.71 to 1.03) Mixed MDR/XDR Gram negative bacteria (N=5, n=691, RR 0.93; 95 -CI 0.65 to 1.32) Benefit was shown for	2- Downgrading due to inconsistency

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> • studies with inclusion of bacteria with resistance mechanisms to carbapenems other than carbapenemase production • patients ≤ 6 years • case series without comparison group • n ≤ 10 <p>53 studies (2 RCTs, 6 case-control studies, 45 case series/cohort) with 4514 subjects (59% (n = 2666) combination therapy) vs. 41% (n = 1848))</p> <p>Addressed infections ranged from: pneumonia (N=10), blood stream infections (N=15), osteoarticular infections (N=1), mixed forms of infections (N=27)</p> <p>The following resistant bacteria were addressed by the studies: MDR (multidrug resistant) Pseudomonas aeruginosa, Metallo-Beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa, MDR/XDR/PDR Acinetobacter baumannii, carbapenemase-</p>			<p>Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (N=15, n=1341, RR 0.74; 95 %-CI 0.59 to 0.93)</p> <p><u>Case-control studies</u> (N=6, n=282): no difference shown</p> <p><u>RCTs</u> (N=2, n=260) no difference shown (IG vs. CG: 57,7 vs. 42,3%).</p> <p>Clinical cure rates (N≤18, n=1666) No difference shown (RR 1.00; 95 % CI 0.92 to 1.10) except for subgroup analysis of different diseases revealed a difference between mono- and combination therapy in osteoarticular infection (n = 1; RR 0.43, 95%-CI 0.21 to 0.89), but no difference in other types of infections (pneumonia, bloodstream infections, mixed forms of infection).</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		producing Enterobacteriaceae (incl. KPC), MDR/XDR Gram-negatives.				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To reach a final conclusion as to the possible advantage of combination therapy versus monotherapy, well designed and sufficiently powered RCTs are needed. Two RCT's currently being undertaken could bring some more clarity in this contentious issue. Such trials, however, will always have the problem to be prone to the conclusion that their findings can only be applied to the population under study. Only pragmatic trial designs will help resolve this issue. For the time being and taking into account limiting factors of RCTs, such as problems in reaching sufficient power in the setting of uncommon diseases as well as costs, other forms of study (cohort studies, case series, case-control studies) provide valid and valuable data on the best evidence-based treatment. Individual patient-data meta-analyses may add further insights when it proves to be difficult to obtain large enough sample sizes for certain study questions. Based on our results, combination therapy with two antimicrobials that demonstrate in vitro activity should be administered in patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie auf der Grundlage von 2 RCTs, 6 Fall- Kontrollstudien und 45 Kohortenstudien/ Fallserien. Eingeschlossen wurden insgesamt 4514 Patienten mit einer Infektion mit Carbapenemase-produzierenden, MDR oder XDR gram-negativen Bakterien. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Beschreibung zur Konfounderadjustierung der gepoolten Effektschätzer in den Metaanalysen). Es konnte bei geringer Heterogenität in der gemeinsamen Auswertung von Fallserien und Kohortenstudien bei Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae (45 Studien, 1813 Patienten) eine geringere Mortalität unter Kombinationstherapie festgestellt werden. Die 2 RCTs mit methodischen Problemen (260 Patienten) und Fall-Kontrollstudien (282 Patienten) konnten keine Verringerung der Mortalität zeigen (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz). Insgesamt 10 Studien schließen Patienten mit Pneumonie ein.</p>						
Sjövall 2017 (44) CRD42015016965 Search until 02/2016	To assess patient-important benefits and harms of empirical mono- vs. combination antibiotic therapy in patients with severe sepsis admitted to the ICU.	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> RCTs assessing empirical monoantibiotic therapy vs. a combination of two or more antibiotics in adult ICU patients with severe sepsis or septic shock. studies were permitted to have more than one combination group. publications in all languages were included. 	b-lactam antibiotic + aminoglycoside (N=7) or quinolone (N=3) or option between aminoglycoside or quinolone (N=1) or vancomycin (N=1)	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> all cause mortality at the time of longest follow-up. <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> secondary infections at longest follow-up ICU length-of-stay hospital LOS 	Mortality (N=10, n=2267) No difference shown (IG vs. CG 23.2 vs. 21.3%, RR 1.11, 95%-CI 0.95 to 1.29) with no heterogeneity between results of primary studies (I ² =0 %) GRADE: very low due to study limitations, imprecision and publication bias <u>Subgroups</u> (Surgical/Mixed ICUs, Apache II ≥/ <20, Trial conducted ≥/ <2000, GI focus/no GI focus) stated the result Duration of mechanical ventilation (N=1, n=140): No difference shown (MD 0.50 days; 95 CI -3.44 to 4.44)	2- Downgrading due to severe study limitations in RCTs, imprecision and publication bias

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> studies in animals or paediatric patients studies not reporting patient-important outcome measures studies where both groups received empirical combination antibiotic therapy studies assessing non-empirical treatment quasirandomised studies cross-over studies, observational studies patients not admitted to an ICU <p>13 studies (all RCTs) with 2633 patients</p>	<p>clindamycin + aminoglycoside (N=1)</p> <p>Amoxicillin + Cindamycin + Netilmicin or tobramycin (N=2)</p> <p>Cefuroxime + Gentamicin + Metronidazole (N=1)</p> <p>vs.</p> <p>monotherapy carbapenems (N=6) or monotherapy 2nd, 3rd or 4th generation cephalosporins (N=3) or quinolones (N=2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> duration of mechanical ventilation at longest follow-up need of renal replacement therapy at longest follow-up duration of vasopressor/inotropic support at longest follow-up emergence of antibiotic resistance at longest follow-up. 	<p>GRADE: low due to study limitations and imprecision</p> <p>ICU length of stay (N=3, n=546): No difference shown (MD -0.34 days; 95 CI -3.75 to 3.08) GRADE: low due to study limitations and imprecision</p> <p>hospital length of stay (N=1, n=140): No difference shown (MD 1.60 days; 95 CI -5.29 to 8.49) GRADE: low due to study limitations and imprecision</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This systematic review of RCTs with meta-analysis and trial sequential analysis, demonstrated no difference in mortality or other patient-important outcome measures between the use of empirical mono- vs. combination antibiotic therapy in adult ICU patients with severe sepsis. Importantly, the quantity and quality of data was low, with no firm evidence for benefit or harm of combination therapy. "</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis auf Intensivstation. Es wurden 13 RCTs mit insgesamt 2633 Patienten eingeschlossen. Es wurden geringe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert. Es konnte bei geringer Heterogenität der Ergebnisse kein Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden. Die Autoren bewerteten den Evidenzgrad nach GRADE für die Ergebnisse zur Mortalität mit sehr gering und gering für die Therapiedauer. Die Abwertung der Evidenz erfolgte aufgrund von Studienlimitationen in den Primärstudien, unzureichender Präzision und einem möglichen Publikationsbias.</p>						
<p>Vardakas 2018 (45)</p> <p>Search until 11/ 2016</p>	<p>To summarize and compare mortality data of patients with MDR/XDR Gram-negative infections after treatment with intravenous colistin in combination with other antibiotics vs. intravenous colistin monotherapy, and to identify factors affecting mortality in the available studies.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> All study types (observational, controlled non-randomized and RCTs) apart from case reports and series (<10 patients) hospitalized adult patients with MDR/XDR Gram-negative infections Any antibiotic showing synergy with colistin in vitro could be included in the combination regimens <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studies on experimental animal models and paediatric populations No primary intravenous administration for colistin CG did not receive colistin. <p>32 studies (3 RCTs, 29 non-randomized (22 retrospective, 6 prospective, 1 with prospective and retrospective)) with 2328 patients.</p>	<p>intravenous colistin in combination with other antibiotics</p> <p>vs.</p> <p>intravenous colistin monotherapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> 7 and 10 day mortality 14-day mortality 28- or 30-day mortality in-hospital mortality ICU mortality infection-related mortality 	<p>Mortality (N=32, n=2328):</p> <p>No difference shown: 42,5 vs. 44,7 % (RR 0.91, 95 %-CI 0.82 to 1.02) with small heterogeneity between results of primary studies ($I^2=8\%$).</p> <p><u>7- and 10-day</u> (N=2, n=65) RR 0.71, 95%-CI 0.34 to 1.48</p> <p><u>14-day</u> (N=4, n=420) RR 0.82, 95%-CI 0.61 to 1.12</p> <p><u>28- or 30-day mortality</u> (N=13, n=1077) RR 0.89, 95%-CI 0.74 to 1.06</p> <p>Mortality setting: no difference shown</p> <p><u>In-hospital</u> (N=11, n=1060) RR 0.88, 95%-CI 0.77 to 1.02)</p> <p><u>ICU</u> (N=4, n=203) RR 1.06, 95%-CI 0.77 to 1.45</p> <p><u>Infection-related</u> (N=10, n=596) RR 0.77, 95%-CI 0.58 to 1.02</p> <p>Colostin dose:</p> <p><u>High dose</u> (>6 million international units) N=9, n=751): benefit for IG: 46.1 % vs. 56.3 % (RR 0.80; 95 %CI 0.69 to 0.93) with no heterogeneity between studies ($I^2=0\%$)</p> <p><u>Low dose</u> (N=8, n=926): no difference shown: 42.1 % vs. 41.5 % (RR 1.04; 95 %CI 0.86 to 1.25) with no heterogeneity between studies ($I^2=0\%$)</p>	<p>3</p> <p>Downgrading due to severe study limitations and inconsistency</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		The studies focused mainly on infections due to <i>A. baumannii</i> and <i>K. pneumoniae</i> , but patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and other Enterobacteriaceae were also included.			Unknown dose (N=16, n=648): no difference shown (RR 0.92; 95 %CI 0.72 to 1.18) with small heterogeneity between studies ($I^2=22\%$)	
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, the lack of a significant difference and the high risk of bias in the available data indicate that combination regimens containing colistin do not lower mortality in patients with MDR Gram-negative infections. None of the specific combination regimens included in this study were found to be more effective than monotherapy. Data from RCTs were largely lacking. The majority of data came from European and Asian studies, probably reflecting the magnitude of the problem in these geographic areas. The outcomes of the analysis were skewed by the findings of a large study. However, there was some low-quality evidence that a benefit could be observed when high intravenous colistin doses are administered in combination with other intravenous antibiotics, in patients with bacteraemia, and in patients with acinetobacter infections. Well-designed randomized studies are required to address these issues. "</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Colistin-basierten Kombinationstherapie auf der Grundlage von 3 RCTs und 29 Beobachtungsstudien (6 prospektiv, 22 retrospektiv, 1 gemischtes Design) mit insgesamt 2328 Patienten. Eingeschlossen wurden hospitalisierte und mit MDR/XDR gram-negativen Bakterien infizierte Patienten. Es wurden moderate bis hohe Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Konfounderadjustierung der gepoolten Effektschätzer in den Metaanalysen und tabellarische Darstellung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien, deren Qualität zusammenfassend als gering bis sehr gering beschrieben wird - daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Es konnte bei geringer Heterogenität keine Mortalitätsreduktion unter Kombinationstherapie festgestellt werden, jedoch eine deutlich bessere Wirksamkeit bei Gabe von hochdosiertem Colistin (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz der Ergebnisse der Subgruppen). Es ist zu beachten, dass nicht alle Studien Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließen und für diese Patienten keine getrennten Ergebnisse berichtet werden (keine Abwertung aufgrund von Indirektheit aufgrund der Fragestellung).</p>						
Zusman 2017 (46) Search until 04/2016	To examine the effectiveness of polymyxin-based combination versus monotherapy, by antibiotic types and	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> clinical studies comparing intravenous polymyxin (colistin or polymyxin B) monotherapy versus any polymyxin-based combination adult patients with documented infection caused by polymyxin- 	Colistin (N=17) or Polymyxin B (N=5) + tigecycline (N=9) or carbapenems (N=7) or rifampicin (N=3) or	Primary <ul style="list-style-type: none"> 30 day all-cause mortality (if not reported at day 30, the closest timepoint) Secondary	Mortality <u>IG (Polymyxin + carbapenem combinations)</u> (N=7, n=537): benefit for IG 31.1 vs. 34.2 % (OR 0.63*, 95 %-CI 0.42 to 0.97) with no heterogeneity between primary studies ($I^2=0\%$) GRADE: very low due to study design and study limitation <u>IG (Colistin/rifampicin combination)</u> (N=3, n=284): no difference shown (OR 0.68*; 95 %-CI 0.31 to 1.51) with	2

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	bacterial species.	<p>susceptible, carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Gram-negative bacteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • No language or year restrictions <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhaled polymyxins • ≤ 6 patients per treatment group <p>22 studies (3, RCTs, 19 retrospective observational studies) with 2047 patients and 28 comparisons including from 7–138 patients per treatment group</p> <p>mean or median age ranged from 51 to 77 years.</p> <p>N=9 permitted the inclusion of polymicrobial infections.</p> <p>10 comparisons included BSI only, 13 included various types of infections and 5 were limited to HAP or VAP.</p>	<p>aminoglycosid (N=3) or sulbactam (N=3) or vancomycin (N=2) or piperacillin/tazobactam (N=1) or intravenous fosfomycin (N=1)</p> <p>vs.</p> <p>Colistin (N=17) or Polymyxin B (N=5) monotherapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical failure rates • microbiological failure rates • length of hospital stay • superinfections • development of resistance to polymyxins or the combination antibiotic • adverse events (including Clostridium difficile infection, nephrotoxicity and others) 	<p>moderate heterogeneity between primary studies ($I^2=38\%$)</p> <p>GRADE: moderate due to study limitation (from authors of the study)</p> <p><u>IG (Polymyxin + aminoglycoside or tigecycline or fosfomycin) (N=11, n=585):</u> benefit for IG: 33.6 vs. 39.5 % (OR* 0.64, 95%-CI 0.43 to 0.94) with no heterogeneity between primary studies ($I^2=0\%$)</p> <p>GRADE: very low due to study design and study limitation</p> <p><u>IG (Polymyxin + aminoglycoside or tigecycline or fosfomycin in Klebsiella pneumoniae bacteraemia) (N=7, n=285):</u> benefit for IG (OR 0.48*, 95%-CI 0.28 to 0.83) with no heterogeneity between primary studies ($I^2=0\%$)</p> <p>GRADE: low due to study design and study limitation, upgrade due to large treatment effect</p> <p><u>Other combinations</u> No significant difference shown</p> <p>Clinical failure: <u>IG (Polymyxin + carbapenem combinations) (N=3, n=369):</u> no difference shown (OR 1.05*, 95%CI 0.58 to 1.92) <u>IG (Colistin/rifampicin combination) (N=1, n=43):</u> no difference shown (48 vs. 59 %)</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, studies to date show an unadjusted association between combination therapy consisting of polymyxins with carbapenems or polymyxins with tigecycline and/or aminoglycosides and survival. Removing studies at critical risk of bias showed no association between carbapenem combination therapy and survival. No evidence exists to prove cause and effect for these comparisons. The only RCTs to date showed no mortality benefit for rifampicin or fosfomycin in

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
<p>combination with colistin for AB infections. No solid evidence exists for combination therapy against Klebsiella pneumoniae infections. The addition of carbapenems, tigecycline and aminoglycosides to polymyxins in the treatment of Carbapenem-resistant Gram-negative Bacilli cannot be recommended. Unnecessary use of carbapenems might fuel the epidemic of Carbapenem-resistant Gram-negative Bacilli in endemic settings. Well-conducted observational studies and RCTs are urgently needed. “</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Polymyxin-basierten Kombinationstherapie auf der Grundlage von 3 RCTs und 19 retrospektiven Kohortenstudien mit 2047 Patienten und Fallzahlen zwischen jeweils 7 bis 138 Patienten mit einer Infektion mit carbapenem- resistenten Gram-negativen Bakterien. Insgesamt 5 Studien schlossen ausschließlich Patienten mit HAP oder VAP ein. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität identifiziert (v.a. fehlende Konfounderadjustierung der gepoolten Effektschätzer in den Metaanalysen und Untersuchung auf Publikationsbias). Bei Zusammenfassung aller Studien konnte eine Mortalitätsreduktion unter Kombinationstherapie festgestellt werden. Zusammenfassend wurde die Qualität der Evidenz nach GRADE von den Autoren mit gering bis sehr gering bewertet. Es ist zu beachten, dass nicht alle Studien Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließen (keine Abwertung aufgrund der Fragestellung)).</p> <p>*eigene Berechnung (da ORs für den Vergleich Mono vs. Kombinationstherapie berichtet wurden)</p> <p>AECOPD: acute exacerbations of COPD; ASP: antimicrobial stewardship program; BSI: bloodstream infection, CAP: community-acquired pneumonia; CG: Control group; CI: Confidence interval; CPOE: computerized physician order entry; EHR: electronic health record; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HR: hazard ratio; IG: Intervention group; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit; LOS: Length of stay; MD: Mean difference; MDR: multidrug-resistant; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; PDR: pan-drug resistant; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia; WISCA: weighted incidence syndromic combination antibiogram; XDR: extensively drug resistant</p>						

Primärstudien

Es wurde eine in Israel, Griechenland und Italien in den Jahren 2013 bis 2016 durchgeführte multizentrische randomisierte Studie (Paul 2018) mit einer Randomisierung von 406 Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion mit Carbapenem-resistenten Bakterien identifiziert. Die Patienten wiesen ein hohes Mortalitätsrisiko auf (28 Tage nach Randomisierung wurden 12,8 % nach Hause entlassen und 44,3 % verstorben). Bei ca. 51 % der Patienten kann von einer sicheren oder wahrscheinlichen nosokomialen Pneumonie ausgegangen werden. Es konnte kein Vorteil für die Patienten unter Kombinationstherapie mit Colistin und Meropenem im Vergleich zur Monotherapie mit Colistin hinsichtlich Therapieversagen, Sterblichkeit oder Behandlungsdauer (im Krankenhaus, auf der Intensivstation, Beatmungsdauer) nachgewiesen werden. Die eingeschlossenen Patienten wiesen eine deutlich schlechtere Prognose als geplant auf, so dass das Therapieversagen in der Gruppe mit Monotherapie bei 79 statt 45 % (Annahme in der Fallzahlplanung) lag. Auch der Behandlungsvorteil der Kombinations- im Vergleich zur Monotherapie war deutlich geringer als erwartet (6 vs. 15 %). Daher bleibt unklar, ob Patienten mit einer schweren Infektion mit Carbapenem-resistenten Bakterien von einer Kombinationstherapie mit Colistin plus Meropenem profitieren und der Evidenzgrad dieser randomisierten Studie wurde mit 2- bewertet.

Tabelle 48: Evidenztabelle zur Primärstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
<p>Paul 2018 (47) 10/2013 to 12/2016</p> <p>Israel, Greece, and Italy</p> <p>NCT017322 50</p>	<p>Multicenter RCT</p> <p>Efficacy of combination therapy on clinical outcomes for adults with infections caused by carbapenem- resistant or carbapenemase -producing Gram-negative bacteria</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> adults with severe infections caused by carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacteria (MIC > 2 mg/L) susceptible to colistin (MIC ≤ 2 mg/L for <i>A baumannii</i> and Enterobacteriaceae and ≤ 4 mg/L for <i>P aeruginosa</i>) according to EUCAST 2012 recommendations and criteria. Infections included bacteraemia, VAP or HAP, urosepsis, Causative bacteria had to be resistant to all antibiotics other than colistin, aminoglycosides, sulbactam, tetracyclines, tigecycline, and co-trimoxazole. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Polymicrobial infections comprising carbapenem-susceptible Gram-negative bacteria. previous colistin treatment for > 96 hrs, previous enrolment in the trial, 	<p>colistin with meropenem (2-g prolonged infusion three times per day) (n=208) vs. intravenous colistin (9- million unit loading dose, followed by 4.5 million units twice per day) (n=198)</p>	<p><u>Primary:</u> Clinical failure in case of no clinical success (survival, haemodynamic stability, improved or stable Sequential Organ Failure Assessment score, stable or improved ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of expired oxygen for patients with pneumonia, and microbiological cure for patients with bacteraemia)</p> <p><u>Secondary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 28-day and 14-day all-cause mortality clinical failure or treatment modification, microbio-logical failure duration of fever, mechanical ventilation, length of stay in the ICU, and total in-hospital stay super-infections 	<p><u>Mortality:</u> no difference shown (p=0.66) Day 14:: 34 vs. 32 %; RR 1.04 (95 %CI 0.79 to 1.37) Day 28: 45 vs. 43 %; RR 1.03 (95 %CI 0.84 to 1.28)</p> <p><u>Clinical failure</u> No difference shown at day 14: 73 vs. 79 %; RR 0.93 (95 %CI 0.83 to 1.03), RD -5.7%, 95 %CI -13.9 to 2.4) similar among patients with <i>A baumannii</i> infections (RR 0.97, 95 %CI 0.87-1.09).</p> <p><u>Time to weaning among ventilated patients:</u> No difference shown: Median: 4 (0-16) vs. 6 (0-22) days</p> <p><u>Time to ICU discharge among ICU patients:</u> No difference shown: Median: 22 (13-28) vs. 17 (18-28) days</p> <p><u>Time to discharge:</u> No difference shown: Median: 15 (11-20) vs. 15 (10.5 vs. 20.5) days Alive, not discharged at day 28: 34 vs. 30 % Alive, discharged home: 11 vs. 15 %</p> <p><u>Adverse events:</u> Combination therapy increased the incidence of diarrhoea (27 vs. 16 %), decreased the incidence of mild renal failure (30 vs. 20 %) in patients at risk of or with kidney injury)</p>	<p>2- Downgrading due to imprecision</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
		<ul style="list-style-type: none"> • pregnancy, known allergy to colistin or carbapenems, and previous carbapenem-induced seizures. • Patients not previously treated with a carbapenem and diagnosed with epilepsy requiring antiepileptic treatment N=406 Age: 66 years women: 631 % admitted from home: 68 % VAP or HAP: 45 % Probable VAP: 6.2 % Bacteraemia: 42.6 % Urinary tract infection: 6.4 % Pathogen: Acinetobacter baumannii: 77% Enterobacteriaceae: 18 % Pseudomonas/other: 5 %		<ul style="list-style-type: none"> • colistin resistance development • functional capacity at discharge among • adverse events over 28 days or until death		
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: " Combination therapy was not superior to monotherapy. The addition of meropenem to colistin did not improve clinical failure in severe A baumannii infections. The trial was unpowered to specifically address other bacteria." Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute multizentrische Studie mit einer Randomisierung von 406 Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion mit Carbapenem-resistenten Bakterien, bei ca. 51 % der Patienten liegt sicher/wahrscheinlich eine nosokomiale Pneumonie vor. Die Patienten weisen ein hohes Mortalitätsrisiko auf. Es konnte kein Unterschied im geplanten Hauptzielkriterium (Therapieversagen), die Sterblichkeit oder Liegezeiten nachgewiesen werden. Insgesamt lag die Rate des Therapieversagens deutlich über dem angenommenen Anteil und der Vorteil der Intervention war deutlich geringer als in der Fallzahlplanung angenommen (6 vs. 15 %) und konnte daher mit der eingeschlossenen Anzahl von Patienten nicht gezeigt werden (daher Abwertung aufgrund unzureichender Präzision).						
CG: Control group; CI: Confidence interval; IG: Intervention group; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit, n: number of patients; RD: Risk difference; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia						

5.6.5. Fragestellung 5

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Es wurden fünf systematische Übersichten mit einer systematischen Suche bis März 2017 (Ambaras Khan 2018), Juli bzw. September 2015 (Ohji 2016, Paul 2016), April 2014 (Schuts 2016) und 2010 (Kaki 2011) identifiziert.

Charakteristika

Die Studien schließen Patienten mit auf der Intensivstation bzw. unter Beatmung erworbener Pneumonie (Ambaras Khan 2018), Patienten auf der Intensivstation (Kaki 2018), Patienten mit Pneumonie und Blutinfektionen (Paul 2016), einer Vielfalt von Infektionen (Ohji 2016) und Indikationen (Schuts 2016) ein.

Drei systematische Übersichten untersuchen die Wirksamkeit von Deeskalationstherapien (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016, Paul 2016), eine weitere systematische Übersicht untersucht die Wirksamkeit experimenteller Therapien zur Verbesserung des Einsatzes von Antibiotika (Kaki 2011) und eine letzte Arbeit untersucht eine hohe Vielfalt von antimikrobiellen Stewardshipprogrammen und berichtet getrennt Ergebnisse zu Deeskalationstherapien.

Alle systematischen Übersichten wurden beschrieben und anschließend wurden alle potentiell geeigneten Studien geprüft. Dies betrifft alle neun Studien aus der systematischen Übersicht von Ambaras Khan 2018, zwei Studien aus Kaki 2011, neun Studien aus Ohji 2016, sieben Studien aus Paul 2016 und sechs Studien aus Schuts 2016 (siehe Systematische Übersichten im Anhang).

Ergebnisse

Zusammengefasste Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deeskalationstherapien bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie wurden in drei Studien (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016, Paul 2016) berichtet. Diese berichten Ergebnisse zur Sterblichkeit (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016, Paul 2016), Behandlungsdauer (Ambaras Khan 2018) und dem Auftreten von rekurrenten Infektionen (Ambaras Khan 2018). Im Folgenden werden die für Patienten mit nosokomialer Pneumonie vorliegenden Ergebnisse kurz zusammengestellt.

Sterblichkeit

Zur Sterblichkeit liegen Behandlungseffekte aus drei systematischen Übersichten (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016, Paul 2016) vor, wobei Ambaras Khan ausschließlich Patienten mit auf der Intensivstation erworbener Pneumonie einschließt (und für diese Behandlungseffekte berichtet). Ergebnisse aus Subgruppenanalysen liegen für Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Ohji 2016), auf der ITS erworbener Pneumonie (Ohji 2016) und beatmungsassoziierter Pneumonie (Ohji 2016, Paul 2016) vor.

Bei Zusammenfassung aller Zeiträume konnte eine systematische Übersicht (Paul 2016) für Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie auf der Basis von fünf Studien einen Vorteil in der Gruppe mit Deeskalationstherapie feststellen (OR 0,49; 95 % KI 0,26 bis 0,95). Von diesen Studien wurden drei Studien aufgrund des fehlender konfounderadjustierter Ergebnisse und dem daraus folgenden Risiko von Selektionsbias aus diesem Bericht ausgeschlossen (100, 101, 106).

Ein in Ambaras Khan 2018 gezeigter Überlebensvorteil über 15 Tage (RR 0,16; 95 %-KI 0,05 bis 0,51) basiert auf nicht-adjustierten Ergebnissen einer der oben genannten Studien (100), 151

welche nicht in diesen Bericht eingeschlossen wurde. Über einen Zeitraum von 28 bis 30 Tagen berichteten zwei systematische Übersichten (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016) keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Deeskalationstherapie (RR 0,73; 95 %-KI 0,42 bis 1,27 und OR 0,49; 95 %-KI 0,07 bis 3,32). Zur Sterblichkeit auf der Intensivstation konnte die Arbeit von Ambaras Khan 2018 ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen zeigen (RR 0,74; 95 %-KI 0,53 bis 1,04).

Zur Sterblichkeit im Krankenhaus konnte Ambaras Khan 2018 für Patienten mit auf der ITS bzw. im Krankenhaus erworbener Pneumonie auf der Basis von 2 Studien (73, 81) keine Unterschiede zeigen (RR 0,96; 95 %-KI 0,74 bis 1,24). Dieses Ergebnis wurde von Ohji 2016 für Patienten mit nosokomialer Pneumonie bestätigt (OR 0,75; 95 %-KI 0,4 bis 3,96) and beatmungsassoziiierter Pneumonie (OR 0,88; 95 %-KI 0,54 bis 1,42) bestätigt werden. Für die Gruppe der Patienten mit auf der ITS erworbener Pneumonie konnte diese Arbeit einen Überlebensvorteil zeigen (OR 0,34; 95 % KI 0,17 bis 0,68). Das Ergebnis basiert auf den Ergebnissen aus zwei Studien, von denen eine in diesen Bericht eingeschlossen (73), während die zweite Studie (105) aufgrund des Fehlens konfounderadjustierter Analysen aus dem Bericht ausgeschlossen wurde.

Behandlungsdauer

Ergebnisse zur Verweildauer liegen ausschließlich aus der systematischen Übersicht von Ambaras Khan 2018 vor. Diese konnten keine Unterschiede zur Verweildauer auf der Intensivstation (MD -3,04 Tage; 95 %-KI -7,57 bis 1,49) und eine kürzere Verweildauer unter Deeskalationstherapie im Krankenhaus zeigen (MD -5,96 Tage; 95 %-KI -8,4 bis -3,5). Eine der zwei eingeschlossenen Studien (100) berichtet keine konfounderadjustierten Behandlungseffekte und wurde deshalb auf diesem Bericht ausgeschlossen.

Recurrente Infektionen

Ergebnisse liegen aus der systematischen Übersicht von Ambaras Khan 2018 auf der Grundlage von zwei Studien (80, 81) vor, welche in diesem Bericht eingeschlossen wurden.

Evidenz

Alle systematischen Übersichtsarbeiten schließen nicht-randomisierte Studien ein, so dass die Abwertung des Evidenzgrades vorrangig auf Studienlimitationen, Indirektheit (wenn Patienten mit einer breiteren Indikation eingeschlossen wurden) und nicht-erklärter Inkonsistenz der Ergebnisse. Eingeschlossen und Teil der GRADE-Bewertung sind die Arbeiten von Ambaras Khan 2018, Paul 2016 und Ohji 2016.

- 2 (Schuts 2016)
- 2- aufgrund von Inkonsistenz (Ambaras Khan 2018) und Indirektheit (Paul 2016)
- 3 aufgrund von Inkonsistenz und schwerwiegenden Studienlimitationen (Ohji 2016)

3- aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit und schwerwiegenden Studienlimitationen (Kaki 2011).

Tabelle 49: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Ambaras Khan 2018 (74) Systematic review Search up to 03/2017	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Any controlled studies that evaluated the impact of antibiotic de-escalation therapy in critically ill adult patients with pneumonia (ICU-acquired pneumonia) that involved Hospital-acquired pneumonia (HAP) and Ventilator-associated pneumonia (VAP) <u>Exclusion Criteria:</u> studies that compared the impact of shorter vs longer duration of antibiotic therapy	N=9 observational trials: 3 with ICU-acquired pneumonia 6 with VAP-specific diagnosis n=2128 patients	antibiotic de-escalation therapy vs. non-de-escalation therapy antibiotic de-escalation rate ranged from 22% to 74% defined as <ul style="list-style-type: none"> number of antibiotics was decreased (N=9) and the spectrum narrowed (N=6) number of antibiotics was decreased, the spectrum narrowed and duration of antibiotic treatment was shortened or therapy ceased (N=3) 	<u>Primary:</u> mortality including ICU mortality and in-hospital Mortality <u>Secondary:</u> length of stay, recurrent infections, superinfection, cost duration of antibiotic therapy	Sterblichkeit (7 studies): <u>At 15-days</u> (1 study): lower in IG (RR 0.16; 95 %-CI: 0.05-0.51) <u>At 28 or 30 days</u> (4 VAP studies, n=1384): no difference shown: 19.4 vs. 27.4 %; RR 0.73 (95 %-CI 0.42-1.27) with substantial heterogeneity (I ² =44.3 %), GRADE: very low <u>In ICU</u> (3 VAP studies): no difference shown: 27.2 vs. 34.1 %; RR 0.74 (95 %-CI 0.53-1.04) with small heterogeneity (I ² =1 %), GRADE: low <u>In hospital</u> (2 studies with HAP and VAP): no difference shown (RR 0.96; 95 %-CI 0.74-1.24) , heterogeneity not reported, GRADE: low Lengths of stay (5 studies): ICU stay (3 studies): no differences shown (MD -3.04 days; 95 %- CI: -7.57 to 1.49), GRADE: low In-hospital stay (2 studies): shorter in IG: (MD: -5.96 days; 95 %-CI -8.4 to -3.5), GRADE: low Recurrent infections (2 studies): no differences shown (4.7 vs. 3.2 % and 27.3 vs. 35.1 %) Superinfections (2 studies): No differences shown (18.4 vs. 16.8 % and 15.6 vs. 16.9 %)	2- Abwertung aufgrund von Inkonsistenz

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The current evidence based on the data from observational studies for the impact of antibiotic de-escalation therapy in ICU patients with pneumonia is limited, both with regards to the quantity available and the quality of the evidence. Our review highlights the need for, further, more rigorous multicenter and multiregional RCTs to be conducted before antibiotic de-escalation therapy in ICU patients with pneumonia is supported."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 9 kontrollierten Beobachtungsstudien mit insgesamt 2128 Patient:innen und moderaten Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. Auswertung nicht-adjustierter Effektschätzer der Beobachtungsstudien, keine Untersuchung auf Publikationsbias) mit teilweise substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Die Basis der Entscheidung zur De-Eskalation wurde im Review nicht extrahiert. Alle Studien wurden hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Bericht geprüft, 4 Studien entsprachen den Einschlusskriterien und wurden für diesen Bericht bewertet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der nicht-randomisierten Ausgangsstudien mit niedrig bewertet, eine weitere Abwertung auf sehr niedrig erfolgte bei bedeutsamer Heterogenität.</p>						
Kaki 2011 (75) Systematic review Search from 1996 to 2010	<u>Inclusion criteria:</u> application of any intervention to improve antimicrobial utilization; within an intensive care setting. <u>Exclusion criteria:</u> no intervention was applied (e.g. observational studies of resistance trends) non-hospital based or they did not involve intensive care patients antibiotic cycling	N=24 studies (3 RCTs, 3 interrupted time series, 18 (75 %) uncontrolled before-and-after studies)	experimental intervention to improve antimicrobial utilization vs. control intervention types: implementation of guidelines or protocols for de-escalation (N=2)	antibiotic drug utilization antibiotic costs antibiotic appropriateness antibiotic duration Clostridium difficile colitis other antibiotic adverse effects, antibiotic resistance nosocomial infection rates, length of stay and mortality	Es liegen keine Ergebnisse zu Deeskalationstherapien vor.	3- Abwertung aufgrund von Indirektheit, schwerwiegenden Studienlimitationen und Inkonsistenz
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "More rigorous research is needed, but available evidence suggests that antimicrobial stewardship is associated with improved antimicrobial utilization in the intensive care unit, with corresponding improvements in antimicrobial resistance and adverse events, and without compromise of short-term clinical outcomes."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 24 Studien (davon 2 RCTs zu Deeskalationsstudien) zum Einsatz von Antibiotika auf der Intensivstation, schließt mindestens eine randomisierte Studie zu VAP ein (93) (bleibt ansonsten unklar – daher Abwertung aufgrund von Indirektheit. Die systematische Übersicht weist hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf (keine Registrierung des Protokolls und Angabe von Ausschlussgründender im Volltext geprüften Studien). Es wurde</p>						

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
keine metaanalytische Zusammenfassung der Effekte der Einzelstudiengeweigt, aber berichtet (daher Abwertung aufgrund nicht-erklärter Heterogenität). Zwei Studien zu Deeskalationstherapien wurden hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Bericht geprüft, keine Studie entsprach den Einschlusskriterien n.						
Ohji 2016 (76) Systematic review Search until 07/2015	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs, quasi-experimental designs, and observational studies • that assessed the effectiveness of the de-escalation therapy strategy • for a variety of infections 	23 studies were included 2 studies on patients with HAP 3 studies on ICU-acquired pneumonia 4 studies on VAP	De-escalation therapy (change in the initially appropriate antimicrobial therapy from an empirical broad-spectrum characteristic to a narrower-spectrum one (either by changing the antimicrobial agent or by discontinuing an eventual antimicrobial combination, or both) according to culture results or for other clinical reasons) vs. Antimicrobial therapy without de-escalation	<u>primary outcome:</u> 28–30-day mortality, in-hospital mortality, or other types of mortality if necessary. All-cause mortality was included, but not infection-specific mortality	In-hospital mortality: <ul style="list-style-type: none"> • Patients with HAP (2 studies, 168 patients): no difference shown: 30.2 vs. 30.5%, OR 0.75 (95%CI 0.14 to 3.96) with substantial heterogeneity between results ($I^2=75\%$), GRADE: low • Patients with ICU-acquired pneumonis (3 studies, metaanalysis of 2 studies with 211 patients): lower mortality in IG: 14.0 vs. 31.7 %, OR 0.34 (95%CI 0.17 to 0.68) with no heterogeneity between results ($I^2=0\%$), lower mortality in IG was stated in the 3rd study, GRADE: low • Patients with VAP (3 studies, 879 patients): no difference shown, 23.5 vs. 24.9 %; OR 0.88 (95%CI 0.54 to 1.42) with no serious inconsistency, GRADE: low 28-day hospital mortality: <ul style="list-style-type: none"> • Patients with VAP pneumonis (4 studies, metaanalysis of 2 studies with 555 patients): no difference shown: 16.4 vs. 28.2 %, OR 0.49 (95 %-CI 0.07 to 3.32) with substantial heterogeneity between results ($I^2=92\%$), no results reported for other studies 	3 Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und Inkonsistenz GRADE-Bewertung durch die Autoren
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, available studies in regard to de-escalation and its impact on mortality were identified and it was found that de-escalation appears safe and effective for certain infectious diseases. Further studies are needed to confirm these findings and to apply them to other types of infection." Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Grundlage von 23 Studien (davon 9 Studien zu Patienten im nosokomialer Pneumonie) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Deeskalationstherapien mit dem Endpunkt Sterblichkeit und getrennten Ergebnissen für Patienten mit im Krankenhaus, auf der ITS oder während der Beatmung						

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
erworbener Pneumonie. Die systematische Übersicht weist hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf (keine Registrierung des Protokolls, breite Festlegung der Indikationen, keine Informationen zur Datenextraktion, keine tabellarische Darstellung der Studiencharakteristika und Bewertung des Verzerrungspotentials und Berücksichtigung von Konfoundern in der Metaanalyse). Die Ergebnisse der Studien zeigten teilweise unterschiedliche Richtungen (HAP, VAP) (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz). Es fehlen Ergebnisse zur Mortalität aus den Studien, ohne dass darauf eingegangen wird. Neun Studien wurden hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Bericht geprüft und drei entsprachen den Einschlusskriterien und wurden extrahiert und bewertet.						
Paul 2016 (77) Systematic review Search until 09/2015	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> RCTs, prospective or retrospective observational studies conducted in non-ICU and ICU settings adults ≥ 18 years with pneumonia, bacteraemia and severe sepsis/ septic shock with microbiologically documented infections, who received appropriate empirical antibiotic treatment. Bloodstream infections had to be defined as clinically significant using valid definitions to exclude contaminants pneumonia had to be defined using valid clinical and 	N=19 studies with 3973 patients N=8 studies with HAP, N=6 with CAP and HAP N=3 RCTs (davon 1 Studie mit HAP und n=108 aus Korea) (92)	De-escalation therapy (changing an initially appropriate (covering) antimicrobial therapy to a narrower spectrum regimen based on culture results within 96 hours) Vs. empiric antibiotic therapy	Primary: all-cause mortality at 30 days or at the end of study follow up Secondary: clinical failure (as defined in the study) at the end of treatment duration of hospital and ICU stay duration of antibiotic treatment; resistance development and superinfections (secondary clinically significant infections developing within a 30-day follow up).	All-cause-mortality (N=11 studies on days 28 to 30, others on ICU, in-hospital at 90 days or at completion of antibiotic treatment): <ul style="list-style-type: none"> no benefit for patients with pneumonia (OR 0.64, 95% CI 0.39 to 1.06, 9 studies) with substantial heterogeneity between groups ($I^2=69\%$) For VAP (5 studies, 1414 patients) advantage to de-escalation (OR 0.49, 95% CI 0.26 to 0.95) 	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	microbiological definitions • comparison of de-escalation therapy versus • continued empiric antibiotic therapy					
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In summary, observational studies show lower mortality following antibiotic de-escalation guided by culture results among patients with bacteraemia, pneumonia or severe sepsis, whereas three small RCTs favoured no de-escalation without reaching statistical significance. We have no information on the effects of de-escalation on resistance in the individual treated or in the environment of the patient. Observational studies need to focus on the ecological impact of de-escalation on resistance rather than on mortality. RCTs are needed to assess the safety of antibiotic deescalation, especially in the context of pneumonia and to assess the effects of a policy implementing antibiotic de-escalation on resistance".</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht auf der Basis von 19 Studien mit insgesamt 3973 Patienten (8 Studien schlossen ausschließlich Patienten mit HAP ein, 6 weitere mit HAP und CAP, 4 ausschließlich mit CAP) mit moderaten methodischen Einschränkungen (keine Registrierung eines Protokolls, keine Untersuchung auf Publikationsbias). Für die Endpunkte Sterlichkeit und Clinical failure liegen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen (RCTs, Patienten mit Pneumonie und VAP) vor, welche die beobachtete Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien teilweise erklären. Die Qualität der Evidenz wird abgewertet, da in nur wenigen Studien Ergebnisse für Patienten mit nosokomialer Pneumonie gesondert berichtet wurden und ein RCT zu HAP (92) eingeschlossen wurde.</p> <p>Sieben Studien wurden hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Bericht geprüft, 2 Studien entsprachen den Einschlusskriterien nach und wurden für diesen Bericht bewertet und extrahiert.</p>						
Schuts 2016 (78) Systematic review Search until 04/2014	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> 14 antimicrobial stewardship objectives studies that reported data on any of the four predefined outcomes in patients in IG and CG RCTs, non-RCTs, interrupted time 	N=25 studies very diverse patients; pulmonary infections (CAP, HAP, VAP and Health Care Associated Pneumonia (HCAP)) to	targeted antimicrobial stewardship objective vs. no ASP includes interventions on de-escalation of	clinical outcomes adverse events costs bacterial resistance rates	Es liegen keine Ergebnisse zu Deeskalationstherapien bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie vor.	2

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	<p>series, and observational studies</p> <ul style="list-style-type: none"> published in English, German, Spanish, French, or Dutch <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> case reports, narrative reviews, discussion papers, conference papers, letters to the editor, and editorials any studies published after April, 2014 studies done in resource-limited settings studies including outpatients or patients treated by general practitioners. studies where all patients were < 18 years studies in outbreak settings, prophylactic and perioperative treatment, and Helicobacter pylori, malaria, HIV, and mycobacterial disease 	<p>bacteremia and sepsis</p> <p>1 RCT on patients with severe sepsis</p>	<p>therapy (change to narrow-spectrum antibiotics as soon as culture results are available)</p>			

Studie Zeitraum Suchdaten	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Guideline-adherent empirical therapy was associated with a relative risk reduction for mortality of 35% (relative risk 0.65, 95% CI 0.54–0.80, p<0.0001) and for de-escalation of 56% (0.44, 0.30–0.66, p<0.0001). Evidence of effects was less clear for adjusting therapy according to renal function, discontinuing therapy based on lack of clinical or microbiological evidence of infection, and having a local antibiotic guide. We found no reports for the remaining five stewardship objectives or for long-term care facilities. Our findings of beneficial effects on outcomes with nine antimicrobial stewardship objectives suggest they can guide stewardship teams in their efforts to improve the quality of antibiotic use in hospitals."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht zu einer breiten Palette von ABS-Maßnahmen unter Einschluss von 145 Studien (einschließlich RCTs) unter Einschluss von Patienten mit ABS-Maßnahmen (keine Einschränkung bzw. Subgruppenanalysen für nosokomial pneumonia) mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität (z.B. wurden aufgrund der hohen Anzahl der Suchergebnisse nur ein kleiner Teil durch 2 Autoren gescreent und die Metaanalysen der Ergebnisse der nicht-randomisierten Studien basieren auf nicht-adjustierten Ergebnissen). Abwertung erfolgte aufgrund der beschriebenen Indirektheit. Sechs Studien wurden hinsichtlich ihrer Eignung für diesen Bericht geprüft, 3 Studien entsprachen den Einschlusskriterien und wurden für diesen Bericht bewertet und extrahiert.</p>						
<p>CG: Control group; CI: Confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HAP: hospital-acquired pneumonia; HR: Hazard ratio; ICU: Intensive care unit; iv.: intravenous; IG: Intervention group; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia; VAT: tracheobronchitis</p>						

Primärstudien

Studiencharakteristika

Insgesamt zwei Studien (Alvarez-Lerma 2006, Joffe 2008) wurden multizentrisch durchgeführt, wobei Joffe 2008 Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse von im Rahmen einer randomisierten Studie zu Diagnosetechniken prospektiv erhobenen Daten berichtet. Alle weiteren sechs Studien erhoben ihre Daten in einem Zentrum (Deconick 2017, Eachemati 2009, Joung 2011, Khan 2017, Li 2018), wobei in der Studie von Trupka 2017 zwei Intensivstationen eines Krankenhauses zufällig der Interventions- und Kontrollgruppe zugewiesen wurden. In Li 2018 erfolgte zusätzlich ein Propensity-Score Matching auf der Basis einer Liste bedeutsamer Konfounder, ausschließlich gematchte Patienten gingen in die Auswertung ein.

Es wurden insgesamt Informationen von 1610 Patienten ausgewertet, wobei 845 eine Deeskalationstherapie erhielten bzw. der Gruppe mit Deeskalation in Trupka 2017 zugeordnet wurden. Die Studien schlossen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Alvarez-Lerma 2006), auf der Intensivstation erworbener Pneumonie (Joung 2011) und beatmungsassoziierter Pneumonie: (Eachemati 2009, Deconick 2017, Joffe 2008, Khan 2017, Li 2018). Die Studie von Trupka et al. 2017 schloss beatmete 283 Patienten mit Verdacht auf Pneumonie ein, von denen 27,1 % eine nosokomiale Pneumonie und 7,9 % eine beatmungsassoziierte Pneumonie aufwiesen.

Insgesamt sechs Studien verglichen Patienten mit und ohne Deeskalationstherapie (Deconick 2017, Eachemati 2009, Joffe 2008, Joung 2011, Khan 2017, Li 2018), wobei Joffe 2008 Behandlungseffekte für Patienten mit pos. und negativer Bakterienkultur getrennt berichtete.

Die Studien von Alvarez-Lerma 2006 vergleicht die Ergebnisse aus fünf empirischen Behandlungsstrategien. Alle konfounderadjustierten Vergleiche erfolgten zur Gruppe der Patienten, welche initial eine nicht-geeignete (inappropriate) Therapie erhielten. Damit sind ausschließlich indirekte Vergleiche zwischen einer Deeskaltungsgruppe und einer vergleichbaren Kontrollgruppe ohne Deeskalation möglich.

In der Studie von Trupka 2017 erfolgte eine Randomisation zweier Intensivstationen desselben Krankenhauses, wobei auf einer Intensivstation eine tägliche Kontrolle aller Antibiotika und mikrobiologischen Ergebnisse mit dem Ziel einer Deeskalation und auf einer zweiten Station ein Routine-Management der antibiotischen Verschreibung erfolgte. Im Ergebnis erfolgte eine Deeskalation bei 67,3 % bei Patienten in der Interventionsgruppe und 66,0 % der Patienten in der Kontrollgruppe.

Ergebnisse

Sterblichkeit

Alle Studien berichten konfounderadjustierte Ergebnisse zur Sterblichkeit. Diese wurde im Krankenhaus (Alvarez-Lerma 2006, Eachemati 2009, Trupka 2017), auf der Intensivstation (Deconick 2019, Khan 2017) oder innerhalb von 28 Tagen (Joffe 2008, Khan 2017, Li 2018) erfasst. Eine weitere Studie (Joung 2011) berichtet Ergebnisse zur Pneumonie-assoziierten Mortalität innerhalb von 30 Tagen. Keine der Einzelstudien konnte einen Unterschied in der Sterblichkeit beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Deeskalation zeigen.

Für eine Zusammenfassung aller Ergebnisse wurden die Ergebnisse über den längsten berichteten Zeitraum und die getrennt berichteten Ergebnisse positiver und negativer Kulturen (aus Joffe 2008) zusammengefasst. Alle relativen Effektschätzer (Relative Risiken,

Odds Ratios, Hazard Ratios) wurden dabei als relative Risiken interpretiert. Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse aus sechs Studien mit insgesamt 1449 Patienten, von denen 887 mit Deeskalationstherapie (Deconinck 2019, Eachempati 2009, Joffe 2008, Khan 2017, Li 2018) bzw. in der Interventionsgruppe mit Deeskalationstherapie (Trupka 2017) behandelt wurden. In der Metaanalyse konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden (RR 1,19; 95%KI 0,90 bis 1,58), die Heterogenität der Studienergebnisse war gering ($I^2=0\%$) (siehe Abbildung 12).

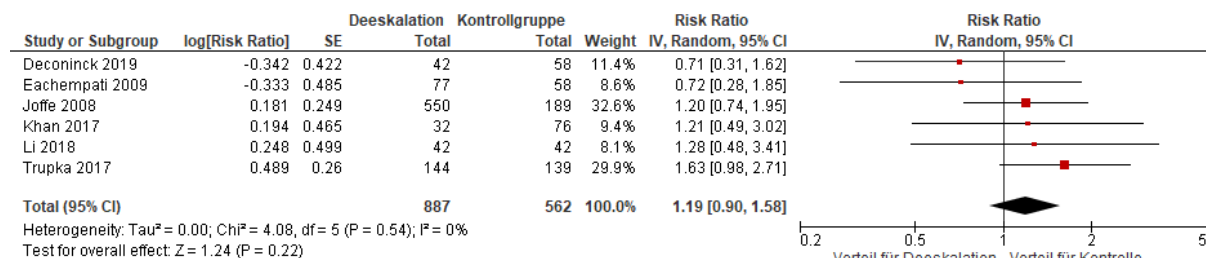


Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Deeskalationstherapie auf die Sterblichkeit bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Zusätzlich liegen konfounderadjustierte Ergebnisse aus Alvarez-Lerma 2006 aus einem Vergleich von Patienten mit initial geeigneter Therapie, beeinflussbaren Pathogenen, welche mit Deeskalationstherapie behandelt wurden und Patienten mit initial nicht-geeigneter (inappropriate) Therapie vor. Dieser Vergleich zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil für Patienten der ersten Gruppe (OR 0,138; 95 %-KI 0,042 – 0,454). Ein weiterer Vergleich erfolgte zwischen Patienten mit initial geeigneter Therapie, beeinflussbaren Pathogenen, bei denen keine Deeskalation erfolgte und Patienten mit initial nicht-geeigneter (inappropriater) Therapie (OR 0,341; 95 %-KI 0,108 – 1,080) vor. Ergebnisse für den für diesen Bericht interessierenden Vergleich zwischen Patienten mit initial geeigneter Therapie, beeinflussbaren Pathogenen, welche mit oder ohne Deeskalationstherapie behandelt wurden, liegt nicht vor.

Recurrente Pneumonie

Konfounderadjustierte Ergebnisse liegen aus drei Studien (Eachempati 2009, Li 2018, Trupka 2017) vor. Diese vergleichen die Häufigkeit rekurrenter Infektionen (Eachempati 2009), multidrug-resistenter Infektionen nach antibiotischer Behandlung (Li 2018) und das Auftreten sekundärer Pneumonien bzw. von sekundären Pneumonien auf Grund von Antibiotika-resistenten Pathogenen (Trupka 2017). Die Studie von Eachempati 2009 berichtet (ohne Angabe des adjustierten Odds Ratio) keine Unterschiede im Auftreten von rekurrenten Pneumonien.

Diese Ergebnisse zum Auftreten rekurrenter oder sekundärer Pneumonien werden durch die Analyse der Propensity-score gematchten Ergebnisse aus Li 2008 und der randomisierten Studie von Trupka 2017 auf der Basis von Informationen zu 367 Patienten bestätigt (siehe Abbildung 13) (RR 0,83; 95 %-KI 0,52 – 1,32).

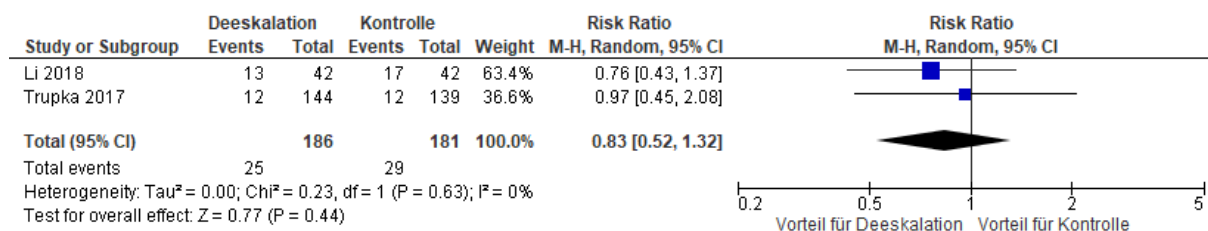


Abbildung 13: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit einer Deeskalationstherapie auf die Häufigkeit rekurrenter Pneumonien bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Behandlungsdauer

Konfounderadjustierte Ergebnisse zur Behandlungsdauer liegen aus drei Studien vor (Khan 2017, Li 2018, Trupka 2017). Diese berichten Ergebnisse zur Dauer der Behandlung mit Antibiotika (Li 2018, Trupka 2017), Beatmungszeit (Li 2018, Trupka 2017) sowie Verweildauern auf der Intensivstation (Khan 2017, Li 2018, Trupka 2017) und im Krankenhaus (Trupka 2017). Die Studien konnten keinen Einfluss einer Deeskalationstherapie auf die Anzahl die Behandlungsdauer zeigen.

Die Studie von Li 2018 berichtet eine um mediane drei Tage geringere Behandlungszeit mit Antibiotika in der Gruppe mit Deeskalation (11 (IQR 8–13) vs. 14 (IQR 8–1)) Tage, welche aber keinen Einfluss auf die Beatmungsdauer oder die Zeit auf der Intensivstation hatten.

In der Studie von Trupka 2017 führte die vergleichbarer Anzahl von Patienten mit Deeskalation zu einer vergleichbaren Anzahl von Tagen mit Antibiotika, Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus in der Interventionsgruppe mit geplanter deeskalation und Vergleichsgruppe mit Routinebehandlung.

Tabelle 50: Evidenztabelle zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 5)

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
<p>Alvarez-Lerma 2006 (73) Multicentre prospective observational study Spain 04/ 2000 to 06/2001</p>	<p><u>Inclusion:</u> Critically ill patients >18 years with nosocomial pneumonia, Initially treated with imipenem <u>Exclusion:</u> • previous carbapenem administration during the ongoing NP episode • kidney dialysis, serum creatinine > 267 µmol/l or creatinine clearance < 20 ml/minute • development of pneumonia on days 1–4 post admission without concomitant risk factors (prior antibiotics/steroids, insulin-dependent diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic atelectasis, cirrhosis, active cancer) • carbapenem hypersensitivity • expected survival < 48 hours • pregnancy/ nursing</p>	<p>n=244 IG vs. Overall Female (%): 21.4 vs. 25.0 Age: 52.8 (SD: 18.7) vs. 54.1 (SD: 8.5)</p>	<p>patients were divided in 5 groups according to the treatment with antibiotics. de-escalation group (patients who had susceptible organisms and got streamline antibiotic therapy) (group 4, n=56) vs. Patients without de-escalation (n=188) including • patients with susceptible pathogen, but no de-escalation (group 3, n=38) • patients with initial inadequate antibiotic therapy which was later modified on the basis of cultures (group 5, n=23)</p>	<p><u>Primary:</u> therapeutic success 7–9 days post study therapy <u>Other:</u> duration antibiotic therapy mortality duration of admission costs of admission</p>	<p><u>In-hospital mortality:</u> <u>Overall:</u> 14.6 (IG, group 4) vs. 20.2 % (all patients) vs. 25.0 % (group 3) vs. 33.3% (group 5) with • a benefit for IG compared to patients in group 5 (OR 0.138; 95% CI 0.042 to 0.454)*and • a lower benefit of group 3 compared to patients in group 5 (OR 0.341; 95 %-CI 0.108 to 1.080)* <u>Nosocomial pneumonia-attributable:</u> 8.3% (IG) vs. 13.6% (all patients) vs. 8.3% (group 3) vs. 33.3 % (group 5) <u>Hospital admission (days):</u> 14.9 (SD=19.0) vs. 22.3 (SD=40.9) (all patients) vs. 22.1 (SD 36.9) (group 3) vs. 33.8 (SD 81.2) (group 5) <u>ICU admission (days):</u> 23.7 (14.5) vs. 24.3 (36.4) (all) vs. 37.7 (SD 24.2) vs. 17.8 (SD 79.0) <u>Duration of antibiotic therapy:</u> no benefit shown: median 18 days (range 4–55) vs. median 16 days (range 3–65) <u>Response rate at final evaluation:</u> 58.3 % (group 4) vs. 57.7 % (all) vs. 47.2 % (group 3) vs. 44.4 % (group 5) *results with confounder-adjustment</p>	<p>3- Abwertung aufgrund von Indirektheit</p>

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
	<ul style="list-style-type: none"> human immunodeficiency virus infection 					
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „This study manly highlights the current practice of a specific algorithm of de-escalation soley based on the available microbiological data and highlights the barriers to using it more widely.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische prospektiv durchgeführte Studie auf 24 Intensivstationen unter Einschluss von 244 kritisch kranken Patienten mit nosokomialer Pneumonie, bei denen bei 94 Patienten beeinflussbare Pathogene vorlagen und bei 56 Patienten eine Deeskalationstherapie erfolgte. Es erfolgten konfounderadjustierte Vergleiche zur Gruppe der Patienten, welche zuerst eine nicht-geeignete (inappropriate) Therapie erhielten. Für diesen Vergleich konnte für die Gruppe der 56 Patienten mit Deeskalationstherapie eine höhere Wirksamkeit auf die Mortalität als für die Gruppe ohne Deeskalationstherapie gezeigt werden. Eine Konfounderadjustierung erfolgte nur für die Sterblichkeit. Da diese Vergleichsgruppe nicht der Planung laut Tabelle 1 entspricht, erfolgt eine Abwertung aufgrund von Indirektheit. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität der Studie identifiziert.</p>						
Deconinck 2019 (79) retrospecti ve single- center cohort study France 01/1994 – 12/2013	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> all patients exhibiting with bacteriologically documented VAP in the ICU caused by P. aeruginosa <u>Exclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> In 15 cases, P. aeruginosa was isolated in conjunction with ≥ 1 microorganisms 7 patients were diagnosed with P. aeruginosa colonization 4 patients with P. aeruginosa ventilator-associated tracheobronchitis 1 patient with P. aeruginosa non-VAP and 1 patient with P. aeruginosa 	n=100 male: 76 % age: 64 (IQR: 54-72) years	<u>De-escalation:</u> reduction in the number of antibiotics or narrowing of spectrum according to culture and susceptibility results (n=42) Includes reduction to monotherapy: n=33 vs. No De-escalation (n=58)	Mortality in the ICU risk of inappropriate initial antibiotherapy duration of ventilation duration of ICU stay	<u>ICU Mortality:</u> No benefit shown: HR=0.71 (CI 95 %-CI=0.31–1.62) (p=0.41)* *results with confounder-adjustment	3- Abwertung aufgrund von geringer Präzision

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
	bacteremia without pneumonia. <ul style="list-style-type: none"> • 2 patients were excluded because they did not receive any antipseudomonal antibiotic • Data were missing in 4 cases 					
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ In our cohort of patients with P. aeruginosa VAP, initial combination antibiotic therapy and early de-escalation were not associated with ICU mortality. Initial combination therapy significantly reduced the risk of inappropriate empirical therapy. Our findings support initial administration of combination therapy together with reassessment and subsequent early de-escalation in patients with P. aeruginosa VAP. Prospective studies designed to evaluate the implementation of various de-escalation strategies are needed. The challenge will be to define pre-established de-escalation recommendations.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische retrospektiv durchgeführte Studie in einer Intensivstation unter Einschluss von insgesamt 100 konsekutiven beatmungsassoziierter Pneumonie zur Wirksamkeit einer Deeskalation von Antibiotika, von denen 42 eine Deeskalationstherapie erhielten (daher Abwertung wegen unzureichender Präzision) mit geringen methodischen Einschränkungen. Eine Deeskalation zeigte keinen Einfluss auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation gezeigt werden, wobei die geringe Power der Studie zu beachten ist. Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität der Studie identifiziert.</p>						
Eachempati 2009 (80) Single-center retrospective study USA-01/2005 to 05/2007	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Surgical ICU patients Patients with VAP (diagnosis by quantitative bronchoalveolar lavage with a positive threshold of 10,000 CFU/mL) • critical ill patients (for example septic shock) 	n=135 <u>Age:</u> 64.1 (SD: 2.2) vs. 63.4 (SD: 2.6)	<u>De-escalation (n=77):</u> de-escalation by eliminating a drug from combination therapy or by changing to a narrower spectrum agent if the microbiologic data permitted this transition. vs. <u>Non-de-escalation:</u> Maintenance on the same initial and final therapy or	Mortality Recurrent pneumonia	<u>In-hospital-mortality:</u> No benefit shown: 33.8% vs. 42.1%; OR: 0.717 (95%CI 0.277–1.859)* <u>Recurrent pneumonia:</u> No benefit shown: 27.3% vs. 35.1% (OR not reported)* *results with confounder-adjustment	3- Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studien-limitationen

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
			requirement of escalation of antibiotic therapy (n=58).			
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „De-escalation therapy did not lead to recurrent pneumonia or increased mortality in critically ill surgical patients with VAP. De-escalation therapy was also shown to be safe in patients with septic shock. Because of its acknowledged benefits and lack of demonstrable risks, de-escalation therapy should be used whenever possible in critically ill patients with VAP.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische retrospektiv einer operativen Intensivstation durchgeführte Studie unter Einschluss von 135 kritisch kranken Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie, bei denen bei 77 Patienten eine Deeskalationstherapie erfolgte. Es erfolgten konfounderadjustierte Vergleiche zur Gruppe der Patienten, welche zuerst eine nicht-geeignete (inappropriate) Therapie erhielten. Ein geringerer Einsatz von Antibiotika zeigte keinen Einfluss auf die Sterblichkeit und das Auftreten rekurrenter Infektionen (Pneumonien). Berichtet werden Ergebnisse einer binomialen logistischen Regression, wobei nicht vollständig klar ist, ob eine Konfounderadjustierung erfolgte. Es wurden hohe Einschränkungen der methodischen Qualität der Studie identifiziert (daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen).</p>						
Joffe 2008 (81) Secondary analysis from a multi-center RCT (28 ICUs) Canada and the United States 05/2000 to 02/2005	<u>Inclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients in ICU for > 4 days with Patients with suspected VAP (new or persistent radiographic feature of pneumonia without another obvious cause, and any 2 of: fever above 38°C, leukocytosis (N11 × 109/L) or neutropenia (b3.5 × 109/L), purulent endotracheal secretions, pathogenic bacteria isolated from the ETA, or increasing oxygen requirements) <u>Exclusion:</u> <ul style="list-style-type: none"> Immunocompromised 	n=740 2 sub-groups for enrolment culture results: positive enrolment culture (n=412): <u>age:</u> 58.8 (SD: 17.5) vs. 55.1 (SD: 20.0) <u>Female:</u> 30.0% vs. 22.8% <u>Retrospectively adjudicated as VAP:</u> 98.4 vs. 98.9 % Negative enrolment culture (n= 327): <u>age:</u> 59.4 (SD:17.6) vs. 62.3 (SD: 16.1)	Targeted therapy (De-escalation) (n=320/230 with positive/negative culture) vs. No targeted therapy (=Non-de-escalation) (n=92/97 with positive/negative culture) <u>Targeted therapy in patients with negative culture:</u> within 5 days of enrolment: (1) all antibiotics were stopped,	duration of mechanical ventilation multiple organ dysfunction scores (MODS) ICU stay hospital stay 28-day mortality	1. Positive enrolment culture 28 day mortality: No differences shown: 17.2% vs. 14.1%; OR 1.0 (95%CI 0.5 to 2.1)* <u>Hospital mortality:</u> No benefit shown: 22.8% vs. 17.4% <u>Randomization to discontinued mechanical ventilation, median:</u> No benefit shown: 7.1 (IQR 3.0-18.4) vs. 9.9 (IQR 5.1-16.5) days <u>Randomization to ICU discharge, median:</u> No benefit shown: 10.3 (IQR 5.9-25.6) vs. 12.1 (IQR 7.1-22.0) days <u>Randomization to hospital discharge, median:</u> No benefit shown: 41.4 (IQR 21.8-143.9) vs. 43.0 (IQR 21.5-84.0) days <u>Assessment (clinical/microbiological):</u> Relapse or recurrent: no benefit shown: 3.8/4.1 vs. 2.2/3.3 %	3

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
	<ul style="list-style-type: none"> unsuitable for bronchoscopy as determined by the attending physician allergic to penicillins, cephalosporins, carbapenems, or ciprofloxacin; infected or colonized with Pseudomonas species or methicillin-resistant Staphylococcus aureus recently administered study drugs expected to die or undergo treatment withdrawal within 72 hours unlikely to leave the ICU within 3 weeks; pregnant or lactating previously enrolled in this or another interventional trial 	<p>female: 35.2% vs. 29.9%</p> <p><u>Retrospectively adjudicated as VAP:</u> 63.0 vs. 76.3 %</p>	<p>(2) the study antibiotics were stopped but antibiotics in use for conditions present before randomization were resumed or</p> <p>(3) a new condition developed post enrolment and antibiotics were given according to the new culture result or condition</p> <p><u>Targeted therapy in patients with positive culture:</u> within 5 days of enrolment, study antibiotics were stepped down (narrowed) to another antibiotic based on susceptibility profile</p>		<p>Superinfection: 4.7/6.3 vs. 7.6/10.9 %</p> <p>2. Negative enrolment culture <u>28 day mortality (n=327):</u> No benefit shown: 22.2% vs. 19.6%; OR 1.4 (95%CI 0.7 to 2.6)* Adjudicated as VAP (n=219): 22.8 vs. 16.2 % <u>Hospital mortality:</u> No benefit shown: 26.5% vs. 33.0% Adjudicated as VAP (n=219): 25.5 vs. 28.4 %</p> <p><u>Randomization to discontinued mechanical ventilation, median:</u> Benefit shown: 9.8 (IQR 3.8-24.0) vs. 14.7 (IQR 5.1-28.7) days <u>Randomization to ICU discharge, median:</u> No benefit shown: 13.4 (IQR 6.9-38.0) vs. 18.0 (IQR 8.8-43.2) days <u>Randomization to hospital discharge, median:</u> No benefit shown: 41.0 [(IQR 22-undefined) vs. 44.7 (IQR 27.0-Undefined) days</p> <p><u>Assessment (clinical/microbiological):</u> Relapse or recurrent: no benefit shown: 0.4 %/n.a. vs. 1.0 %/n.a Superinfection: 7.4/14.8 vs. 4.1/11.3 %</p> <p>*results with confounder-adjustment</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ There are 2 possible interpretations of this study: (1) Targeted therapy is the best approach, associated with equivalent or better outcomes, and less broad-spectrum antibiotic exposure; (2) clinicians are able to discriminate 2 populations of patients: those in whom TT is safe, and those in whom it is not. The results of this study suggest that TT is safe, although its observational nature precludes firm recommendations. We were unable to find evidence that prolonged broad-spectrum empirical antibiotic therapy is superior to TT. We recommend that patients started on empirical therapy for suspected VAP be re-evaluated early in their course, and that clinicians,

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
<p>based on the patient's culture results and clinical response, can then use their judgment in determining whether to use TT. The true use of TT in all patients with VAP should be confirmed through the conduct of a randomized controlled trial.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Sekundärdatanalyse von im Rahmen einer randomisierten Studie zu Diagnosetechniken prospektiv erhobenen Daten von 740 Patienten mit Verdacht auf eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Bei 412 Patienten lag eine positive und bei 327 eine negative Kultur vor, es liegen getrennte Auswertungen für beide Subgruppen vor. Insgesamt 320 und 230 Patienten wurden mit einer gezielten (Deeskalationstherapie) behandelt. Es erfolgten konfounderadjustierte Vergleiche zur Gruppe der Patienten, welche zuerst eine nicht-geeignete (inappropriate) Therapie erhielten. Es liegen konfounderadjustierte Analysen zur Sterblichkeit vor, wobei der geringere Einsatz von Antibiotika nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war.</p>						
Joung 2011 (82) Retrospecti ve single- center study Korea 09/2004 to 12/2007	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Adult (> 18 years) with a diagnosis of ICU-acquired pneumonia • occurred > 48 hours after admission to ICU and • required antibiotic treatment 	n=136 mean age: 61.0 (SD 16.1) years females: 29.2 %	De-escalation therapy (streamlined antibiotic treatment driven by microbiological documentation, clinical data and the severity-of-illness index achieved by decreasing the number and/or spectrum of antibiotics) (n=44: 32 with positive, 12 with negative cultures) Vs. no de-escalation (n=93)	Mortality Severity-of-illness index Apache II score Clinical pulmonary infection score	<u>30-day pneumonia-related mortality:</u> no differences shown: 2.3 vs. 14 %; HR 0.25 (95 %-CI 0.14 to 21.27)*	3- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: The patients in the de-escalation group did not show increased mortality compared to those in the non-de-escalation group. The results of this study suggest that de-escalation therapy based on the APACHE II score and the modified CPIS 5 days after the diagnosis of pneumonia can be safely applied with good clinical outcomes for patients with ICU-acquired pneumonia, even in those with negative cultures. Prospective large studies are needed to evaluate the efficacy of the de-escalation strategy in patients with negative cultures.</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische retrospektiv auf einer Intensivstation in Korea durchgeführte Studie unter Einschluss von 137 kritisch kranken Patienten mit auf der ITS erworbener Pneumonie, 44 Patienten erhielten eine Deeskalationstherapie. Es konnte kein Einfluss eines geringeren Einsatzes von Antibiotika auf die</p>						

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
Sterblichkeit, wobei die geringe Power der Studie zu beachten ist (Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision). Es wurden hohe Einschränkungen der methodischen Qualität der Studie identifiziert (daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen).						
Khan 2017 (83) Retrospective single-center study Malaysia 01/2012 to 12/2014	<u>Inclusion criteria:</u> Adult (> 18 years) with a diagnosis of VAP in the ICU <u>Exclusion criteria:</u> Patients died less than 48 h of VAP diagnosis or missing data	n=108 mean age: 47.5 (SD: 16.2) vs. 45.8 (SD: 17.1) Female: 38.5 vs. 15.8 %	De-escalation (switch from a broad-spectrum antibiotic to an agent that was a narrow-spectrum or the use of fewer drugs within 24 h following the availability of final culture and sensitivity results) (n=32) vs. Non-De-escalation (continuation of empirical antibiotic in the culture-negative result, the continuation of broad-spectrum empirical antibiotic in the culture-positive result when a narrow-spectrum would have been sufficient, and the continuation of combination empirical antibiotics in the culture-positive result when a fewer agent	Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score on admission mechanical ventilation information types of pathogens antibiotics prescribed inflammatory markers length of ICU stay, ICU mortality and 28 days mortality	<u>ICU-mortality:</u> No benefit shown: 23.9% vs. 21.7 %; OR 0.894 (95%CI 0.315–2.541)* <u>28-day mortality:</u> No benefit shown: 40.6% vs. 35.5%; OR 1.214 (95%CI 0.488–3.020)* <u>Mean length of ICU stay:</u> No benefit shown: Mean: 10.1 (SD: 4.6) vs. 10.3 (SD: 9.1) (p=0.373)* *results with confounder-adjustment	4 Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und unzureichender Präzision

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
			would have been sufficient) (n=76)			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ This study found that the de-escalation of antibiotic therapy in ICU patients with VAP did not lead to increased mortality or prolonged length of stay. Hence, due to its acknowledged benefits in conserving the efficacy of broadspectrum antibiotics and combating antimicrobial resistance, antibiotic de-escalation may be implemented in all suitable medical-surgical and neurosurgical ICU patients.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische retrospektiv auf einer Intensivstation in Malaysia durchgeführte Studie unter Einschluss von 108 kritisch kranken Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie, bei denen bei 32 Patienten eine Deeskalationstherapie erfolgte. Es konnte kein Einfluss eines geringeren Einsatzes von Antibiotika auf die Sterblichkeit und die Zeit auf der Intensivstation gezeigt werden, wobei die geringe Power der Studie zu beachten ist (Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision). Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität der Studie identifiziert .</p>						
<p>Li 2018 (84)</p> <p>Single-center retrospective study with propensity score matching</p> <p>01/2013 to 12/2017 China</p>	<p><u>Inclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> documented VAP (pneumonia that occurs ≥ 48 hours after endotracheal intubation in trauma patients) stated by laboratory tests and radiological examination <p><u>Exclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients who died within 48 hours after intubation, with acquired immune deficiency syndrome without bacteriological examination 	<p>before PSM: n=156; after PSM: n=84</p> <p><u>females:</u> 30.9 vs. 35.7 %</p> <p><u>Mean age:</u> 45 (SD: 17) vs. 46 (SD: 12) years</p>	<p>De-escalation (included shifting from combined antibiotics to a single antibiotic, narrowing the antibiotic spectrum, or discontinuation of the antibiotics) (n=42) vs Non-de-escalation (n=42)</p> <p>decision about de-escalating the initial antibiotics was made by the attending physician based on the results of the microbiological examination.</p>	<p>28-day mortality length of hospitalization and ICU stay expense of antibiotics and hospitalization</p>	<p>Results after propensity score matching*:</p> <p><u>28-day mortality:</u> No benefit shown: 28.6% vs. 23.8 % (p=0.620) <u>duration of antibiotics treatment, median:</u> Benefit shown: 11 (IQR 8–13) vs. 14 (IQR 8–1)] days (p = 0.045) <u>Length of ICU stay, median:</u> No benefit shown: 19 (IQR 15–23) vs. 19 (IQR 15–26) days (p=0.764) <u>Duration of MV, median:</u> No benefit shown: 13 (IQR 11–15) vs. 14 (10–17) days (p= 0.801) <u>Multi-drug resistant infection after antimicrobial treatment:</u> No benefit shown: 31.0 % vs. 40.5 % (p= 0.362)</p> <p>*results were rated as confounder-adjusted due to propensity-score matching for age, gender, principal problem when admitted to the ICU, comorbidity, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score,</p>	<p>3- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision</p>

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
			If these results were not available, the decision of de-escalation was based on the patients' clinical condition, laboratory tests, and radiological examination.		clinical pulmonary infection score, ISS scores, late-onset VAP, sepsis, infections with multi-drug resistant (MDR) bacteria, and appropriate initial antimicrobial treatment	
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, in the current study we compared the effect of de-escalation strategy on the treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients to non-de-escalation using propensity score matching (PSM). De-escalation was associated with low hospitalization expense and a short period of antibiotic treatment, and it did not affect the trauma patients' mortality. Although PSM was performed to adjust the bias, RCT is essential for further substantiation of the results.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische retrospektiv auf einer Intensivstation in China durchgeführte Studie unter Einschluss von 156 Trauma-Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie, bei denen bei 62 Patienten eine Deeskalationstherapie erfolgte. Nach einem Propensity-Score Matching verblieben 84 Patienten (davon 42 Patienten mit Deeskalationstherapie) in der Analyse. Anschließend kann von einer Vergleichbarkeit der Gruppen für wesentliche Konfounder (age, gender, principal problem when admitted to the ICU, comorbidity, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, clinical pulmonary infection score, ISS scores, late-onset VAP, sepsis, infections with multi-drug resistant (MDR) bacteria, and appropriate initial antimicrobial treatment) ausgegangen werden.</p> <p>Es konnte kein Einfluss eines geringeren Einsatzes von Antibiotika auf die Sterblichkeit und Verweildauer gezeigt werden, aber es wurde eine geringere Behandlungsdauer mit Antibiotika in der Deeskalationsgruppe beobachtet. Zu beachten ist die geringe Power der Studie (Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision). Es wurden moderate Einschränkungen der methodischen Qualität der Studie identifiziert.</p>						
Trupka 2017 (85) Single-center cross-over RCT	<u>Inclusions criteria:</u> mechanically ventilated adult patients with suspected pneumonia (CAP, HAP, VAP) <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> concomitant non-pulmonary infection requiring antibiotic therapy bronchiectasis significant immune suppression 	n=283 mean age: 61 vs. 60 Female: 65 (45.1%) vs. 59 (42.4%) HAP: 27.1 % VAP: 7.9 %	Same antibiotic decision-making like routine antibiotic management except that all antibiotic orders and microbiology results were reviewed on a daily basis by the study team to specifically determine	<u>Primary:</u> Antibiotics de-escalated <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Early failure of initial antibiotics 	no differences shown in none of the aspects below in-hospital Mortality: 35.4% vs. 25.2% Antibiotics de-escalated: 67.3% vs. 66.0% Total antibiotic days: 7.0 (IQR 4.0, 8.8) vs. 7.0 (IQR 4.0, 9.0) ICU length of stay (days): 6.0 (IQR 3.0, 12.0) vs. 6.0 (IQR 4.0, 12.0) Hospital length of stay (days):	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und Indirektheit

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
Inclusion of patients from 01/2016 to 12/2016 in 2 ICUs in the UK		Pathoden-negative pneumonia: 35.3 %	<p>if further antibiotic de-escalation could occur. (1 ITS, n=144)</p> <p>vs.</p> <p>routine antibiotic management for suspected pneumonia with antibiotic decisions determined by their ICU team composed of a critical care board-certified attending physician, a critical care fellow, resident physicians, and a critical care specialty pharmacist. (1 ITS, n=139)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioration on post de-escalation • Total antibiotic days • Mortality • ICU length of stay • Hospital length of stay • Ventilator days • Secondary pneumonia • Secondary pneumonia due to antibiotic-resistant pathogen 	<p>11.0 (IQR 6.0, 22.0) vs. 12.0 (IQR 6.0, 20)</p> <p>Ventilator days: 4.5 (IQR 2.0, 9.0) vs. 4.0 (IQR 2.0, 9.0)</p> <p>Secondary pneumonia: 8.3% vs. 8.6 %</p> <p>Secondary pneumonia due to antibiotic-resistant pathogen: 6.3% vs. 4.3 %</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, we found that the addition of an EAD program to a high-intensity staffing model in medical ICUs was not associated with greater antibiotic de-escalation or a reduction in the overall duration of antibiotic therapy in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. Future studies are needed to determine whether EAD programs can impact antibiotic management in other types of ICUs which may have a lesser focus on de-escalation practices and ICUs with different staffing models. Additionally, identifying the optimal methods for carrying out antimicrobial de-escalation in the ICU setting, to include the integration of infectious disease experts and rapid diagnostics, deserves further investigation. Until such studies are performed, critical care clinicians should incorporate antimicrobial review strategies into their daily practice in order to balance the need for administering initial appropriate antibiotic therapy and the avoidance of unnecessary antibiotic utilization."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische cluster-randomisierte cross-over-Studie in 2 Intensivstationen eines Krankenhauses unter Einschluss von insgesamt 283 beatmeten Patienten zur Wirksamkeit einer geplanten Deeskalation von Antibiotika im Vergleich zum Routinemanagement. Es wurden Patienten mit außerhalb und innerhalb des Krankenhauses bzw. während der Beatmung erworbenen Pneumonie eingeschlossen (ohne Zahlenangaben, Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit). Zu beachten

Studie Ort Zeitraum	Teilnehmer		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschluss-kriterien	Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG)				
sind die Studienlimitationen der randomisierten Studie (Clusterrandomisierung von 2 IST ohne ausreichende Beschreibung mit Unterschieden zu Studienbeginn, so dass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann – daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Desweiteren ist die vergleichbare Anzahl von Deeskalationen in beiden Behandlungsgruppen. Es konnte kein Vorteil der Intervention gezeigt werden.						
AE: Adverse event; ASP: antimicrobial stewardship; CAP: community-acquired pneumonia; CG: Control group; CI: Confidence interval; HR: hazard ratio; IG: Intervention group; IQR: Interquartile range; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit, LOS: Length of stay, MD: Mean difference; MDR: multidrug-resistant; MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus; n: number of patients; N: number of studies; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: risk difference; RR: Relative risk; SAE: Serious adverse event; SD: Standard deviation; VAP: Ventilator-associated pneumonia						

5.6.6. Fragestellung 6

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Es wurden zwei systematische Übersichten mit einer systematischen Suche bis Juni 2015 (Pugh 2015) und August 2022 (Dahmouri 2023) identifiziert.

Charakteristika

Die systematischen Übersichten vergleichen die Wirksamkeit einer kurzen Therapiedauer von acht oder weniger Tagen mit einer längeren Therapiedauer und schließen Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie ein. Dabei basiert die Arbeit von Pugh 2015 auf sechs randomisierten Studien (113, 115, 116, 119, 121, 251), von denen eine geeignete randomisierte Studie (119) mit 77 Patienten ausschließlich 2007 auf einer Konferenz vorgestellt wurde und eine zweite Studie eine Therapiedauer von drei Tagen mit einer Standardtherapie auf Grundlage der Entscheidung des Mediziners vergleicht. Die Arbeit von Dahmouri 2023 schließt alle fünf im Rahmen des Evidenzberichtes identifizierten randomisierten Studien ein (113, 115-117, 251). Diese systematische Übersicht wurde durch die Gruppe identifiziert und war zum Zeitpunkt der letzten systematischen Suche nach aggregierter Evidenz (07.03.2023) noch nicht in Medline gelistet.

Ergebnisse

Beide systematische Übersichten berichten Ergebnisse zu den in der Fragestellung vorgegebenen Endpunkten Sterblichkeit, Liegedauer auf der Intensivstation, der Rückfallrate und der Selektion multiresistenter Erreger. Ergebnisse zur Liegedauer im Krankenhaus und klinischen Heilung werden ausschließlich in der systematischen Übersicht von Pugh 2025 erfasst. Zusätzlich werden Ergebnisse zur Anzahl der Tage ohne Antibiotika, der Beatmungszeit und der Anzahl extra-pulmonärer Infektionen in den Übersichtsarbeiten berichtet und extrahiert. Diese entsprechen nicht der Fragestellung in 5.2 und werden im Evidenzbericht nicht weiter beschrieben oder bewertet.

Sterblichkeit

Beide Übersichten berichten Ergebnisse zur Sterblichkeit innerhalb von 28 Tagen, wobei diese in Dahmouri durch die vorliegenden Zeiträume ersetzt wurde sowie zur Sterblichkeit auf der Intensivstation (Pugh 2015). Auch wenn beide systematische Übersichten eine geringfügig (um 2-3 Prozentpunkte) höhere Sterblichkeit in der Interventionsgruppe mit kürzerer Therapiedauer beobachten, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiedauern gezeigt werden.

Rückfallrate

Beide systematische Übersichten berichten geringfügig (um 3 bis 6 Prozentpunkte) höhere Rezidiv- und Relapsraten in der Interventionsgruppe mit kürzerer Therapiedauer, konnten jedoch keine Unterschiede zeigen.

Liegedauer (ITS, Krankenhaus)

Beide systematische Übersichten konnten keine Unterschiede in der Liegedauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus feststellen.

Selektion multiresistenter Erreger

Während die systische Übersicht von Daghmouri keine Unterschiede im Auftreten multiresistenter Erreger beschreibt, beschreibt Pugh 2015 auf Grundlage einer Studie auf der Grundlage von Ergebnissen von 110 Studienteilnehmern (115) ein selteneres Auftreten resistenter Infektionen bei 24 (42,1 %) Patienten mit einer antibiotischen Therapie von 8 Tagen im Vergleich zu 33 (62,2 %) Patienten mit einer Therapiedauer von 15 Tagen (OR 0.44; 95 %-KI 0,21 bis 0,95).

Klinische Heilung

Ergebnisse zur klinischen Heilung wurden in Pugh 2015 berichtet. Auch hier konnten keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Therapiedauer festgestellt werden.

Evidenz

Die zwei identifizierten systematischen Übersichten weisen eine hohe methodische Qualität auf und basieren auf randomisierten klinischen Studien. Ihr Evidenzgrad wurde aufgrund der unzureichenden Präzision (geringe Anzahl von Ereignissen, Studien und eingeschlossenen Patienten) von 1 auf 1- abgewertet (Daghmouri 2023). Die Arbeit von Pugh 2015 schließt eine Primärstudien ein (121), welche nicht unserer Fragestellung entspricht. Daher erfolgte eine zusätzliche Abwertung aufgrund von Indirektheit auf den Evidenzgrad 2.

Tabelle 51: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 6)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
<p>Daghmouri 2023 (118)</p> <p>Systematic review</p> <p>Search from 2000 until 08/2022 CRD4202236 5138</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCTs comparing short-course (≤ 8 days) vs- long-course antibiotic therapy ($\geq 10-15$ days) for VAP in adult patients 	<p>N=5 RCTs n=1069 patients</p> <p>1 RCT with early-onset VAP</p> <p>3 RCTs with late onset VAP</p> <p>1 RCT with mixed types</p> <p>N=2 RCTs included only VAP due to Gram-negative bacteria,6,28 and Fekih et al. included more than 80 % of VAP due to NF-GNB</p>	<p>short-course (≤ 8 days) antibiotic therapy (n=530) vs. long-course antibiotic therapy ($\geq 10-15$ days) (n=539)</p> <p>most common classes of antibiotic used in four RCTs were broad-spectrum beta-lactams combined with aminoglycosides or fluoroquinolone</p>	<p><u>Primary:</u> Recurrence and relapse of VAP</p> <p><u>Secondary:</u> L28-day mortality Mechanical ventilation duration Number of extra-pulmonary infections Length of ICU stay</p>	<p><u>Mortality (N=5; n=1069):</u> no difference shown: 22.6 vs. 19.5 % (OR 1.24; 95 %-CI 0.92 to 1.67) with low heterogeneity between results of different studies ($I^2=0$ %)</p> <p><u>Duration of mechanical ventilation (N=3):</u> no difference shown (MD -1.05; 95 %-CI -3.47 to 1.37) days with substantial heterogeneity between results of different studies ($I^2=86$ %)</p> <p><u>ICU stay (N=3):</u> no difference shown (MD -0.05; 95 %-CI -0.96 to 0.85) days with low heterogeneity between results of different studies ($I^2=0$ %)</p> <p><u>Recurrence of VAP (N=4; n=842):</u> no difference shown: 20.7 vs. 15.2 % (OR 1.48; 95 %-CI 0.96 to 2.28) with low heterogeneity between results of different studies ($I^2=21$ %)</p> <p><u>Relapse of VAP (N=4; n=1039):</u> no difference shown: 10.6 vs. 7.8 % (OR 1.45; 95 %-CI 0.93 to 3.33) with low heterogeneity between results of different studies ($I^2=0$ %)</p> <p><u>Antibiotic-free days (N=3):</u> higher in IG (MD 3.99; 95 %-CI 2.46 to 5.52) days with substantial heterogeneity between results of different studies ($I^2=85$ %)</p> <p><u>Number of extra-pulmonary infections (N=4):</u> no differences shown (OR 1.32; 95 %CI 0.77 to 2.26) with low heterogeneity between results of different studies ($I^2=0$ %)</p>	<p>1- Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					Acquisition of multi-drug resistant pathogens (N=2): no differences shown: 42.1 vs. 62.2 % (OR 0.7; 95 %-CI 0.43 to 1.13) with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "As a conclusion, short-course antibiotic therapy for VAP did not significantly affect the rate of recurrence relapses, and mortality compared with long-course antibiotic therapy. However, for VAP due to NF-GNB, even if a higher risk of recurrence is reported, it did not translated into clinical outcomes such as mortality and duration of ICU stay. In addition, short-course therapy had several desirable consequences namely decreased antibiotic exposure, reduced antibiotic resistance, and lower overall costs."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Basis von fünf randomisierten Studien mit insgesamt 1069 Patient:innen mit beatmungsassoziiertes Pneumonie. Für die Endpunkte Sterblichkeit, Liegedauer, Rückfall-Rate und das Auftreten multiresistenetr Erreger konnten keine Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe mit einer kürzeren und der Vergleichsgruppe mit längerer Therapiedauer nachgewiesen werden. Subgruppenanalysen für Studien mit einem Einschluss von early-und late-onset Pneumonia bestätigten die Ergebnisse. Zu beachten ist die geringe Anzahl von Studien und eingeschlossenen Patienten sowie die Heterogenität der Primärstudien (daher Abwertung aufgrund unzureichender Präzision). So unterscheiden sich die Definitionen einer kurzen und langen Therapiedauer und die verabreichten Antibiotika, sowie der Erhebungsdauer (nach 90, 28 bzw. 21 Tagen) der Sterblichkeit in den eingeschlossenen Studien. Diese Unterschiede könnten die substantielle Heterogenität zur Beatmungsdauer und der Anzahl der antibiotikafreien Tage zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien bedingen. Da beide Endpunkte nicht in der Fragestellung enthalten waren und die Ergebnisse zu den vorgeplanten Endpunkten eine geringe Heterogenität aufwiesen, erfolgte keine Abwertung der Evidenz aufgrund von Inkonsistenz. Es erfolgt eine weitere Abwertung der Evidenz wegen Indirektheit, da die systematische Übersicht eine Studie mit 81 Patienten einschließt, welche eine Therapiedauer von drei mit einer Therapiedauer nach Ermessen des Arztes vergleicht.</p>						
Pugh 2015 (89) Systematic review Search to 06/2015	<u>Inclusion criteria:</u> • RCTs comparing a fixed 'short' duration of antibiotic therapy with a 'prolonged' course • for HAP (including patients with VAP) in critically ill adults (≥ 16 years)	N=6 RCTs N=1088	fixed 'short' (eight days or less) duration of antibiotic therapy vs. 'prolonged' (including standard care)course of	<u>Primary:</u> 28-day mortality. Recurrence of pneumonia (diagnosed on the basis of clinical and/or microbiological criteria). 28-day antibiotic-free days	<u>28-day mortality</u> (N=3, n=598): No differences shown: 20.1 vs. 17.5 % (OR 1.18; 95 %-CI 0.77 to 1.80) with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %) <u>ICU mortality</u> (N=2, n=107): No differences shown (OR 0.85; 95 CI 0.37 to 1.91) with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %) <u>In-hospital mortality</u> (N=1, n=401): No differences shown (OR 1.08; 95 %CI 0.71 to 1.68)	2 Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			antibiotic therapy For the majority of studies, a short course of seven or eight days was compared with a prolonged course of 10 to 15 days	<u>Secondary:</u> ICU mortality. In-hospital mortality. Clinical resolution of pneumonia (according to clinical and/or microbiological criteria). Relapse of pneumonia. Subsequent infection due to 'resistant organisms' (for example, methicillin-resistant Staphylococcus aureus (S. aureus) (MRSA)). 6Duration of ICU stay. Duration of hospital stay. Duration of mechanical ventilation	<u>Clinical resolution of pneumonia</u> (N=3, n=472): no difference shown: 68.1 vs. 73.1 (OR 0.75; 95 %-CI 0.49 to 1.15) with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %)	
					<u>Recurrence of pneumonia</u> (N=4, n=733): No differences shown: 23.7 vs. 18 % (OR 1.41; 95 %-CI 0.94 to 2.12) with low heterogeneity between results of different studies (I ² =5 %)	
					<u>Relapse</u> (N=2, n=626): no difference shown: 12.4 vs. 7.9 % (OR 1.70; 95 %CI 0.97 to 2.97) with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %)	
					<u>Subsequent infection due to resistant organism</u> (N=1, n=110): Less frequent in IG: 42,1 vs. 62,6 (OR 0.44; 95 %-CI 0.21 to 0.95)	
					<u>Duration of hospital stay</u> (N=1; n=30): No differences shown (MD -1.0; 95 %CI -4.11 to 2.11) days	
					<u>Duration of ICU stay</u> (N=3, n=656): No differences shown (MD 0.15; 95 %CI -1 to 1.29) days with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %)	
					<u>Duration of mechanical ventilation</u> (N=3, n=332): No differences shown (MD 0.02; 95 %CI -0.51 to 0.54) days with low heterogeneity between results of different studies (I ² =0 %)	
					<u>28-day antibiotic-free days</u> (N=2, n=431): higher in IG (MD 4.02; 95 %-CI 2.26 to 5.78) days with substantial heterogeneity between results of different studies (I ² =68 %)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
				(where appropriate). Mechanical ventilation-free days (where appropriate). Mortality attributable to HAP		
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “On the basis of a small number of studies and appreciating the lack of uniform definition of pneumonia, we conclude that for patients with VAP not due to NF-GNB a short, fixed course (seven or eight days) of antibiotic therapy appears not to increase the risk of adverse clinical outcomes, and may reduce the emergence of resistant organisms, compared with a prolonged course (10 to 15 days). However, for patients with VAP due to NF-GNB, there appears to be a higher risk of recurrence following short-course therapy. These findings do not differ from those of our previous review and are broadly consistent with current guidelines. There are few data from RCTs comparing durations of therapy in non-ventilated patients with HAP, but on the basis of a single study, short-course (three-day) therapy for HAP appears not to be associated with worse clinical outcome, and may reduce the risk of subsequent infection or the emergence of resistant organisms when there is low probability of pneumonia according to the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS).”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Grundlage von sechs randomisierten Studien mit insgesamt 1088 Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie. Für die Endpunkte Sterblichkeit, klinische Heilung (clinical resolution), Liegedauer, Rückfall-Rate (oder Relaps) und das Auftreten multiresistenter Erreger konnten keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppe mit einer kürzeren oder längeren Therapiedauer nachgewiesen werden. Eine sehr kleine Studie mit 44 Patienten berichtet ein geringeres Auftreten rekurrenter Infektionen in der Gruppe mit kürzerer Therapiedauer. Zu beachten ist die insgesamt sehr geringe Anzahl von Studien und eingeschlossenen Patienten sowie die Heterogenität der Primärstudien (daher Abwertung aufgrund unzureichender Präzision). Hier sind die in der Schlussfolgerung genannten unterschiedlichen Ergebnisse für Patienten mit nicht-fermentierenden gram-negativen Bakterien zu beachten.</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; VAP: Ventilator-associated pneumonia</p>						

Primärstudien

Zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei erwachsenen Patienten mit einer nosokomialen Pneumonie konnten fünf randomisierte Studien (113, 115-117, 251) identifiziert werden. Alle Studien wurden in die systematische Übersichtsarbeit von Daghmouri 2023 eingeschlossen, so dass auf eine Bewertung und Extraktion der Ergebnisse der Primärstudien verzichtet wurde.

5.6.7. Fragestellung 7

Es wurden fünf systematische Übersichten mit einer systematischen Suche bis 2015 (Roberts 2016), 2017 (Lee 2018), 2018 (Chen 2019, Fawaz 2020) und 2019 (Aboulatta 2020) identifiziert.

Charakteristika

Die systematischen Übersichten vergleichen die Wirksamkeit einer verlängerten (kontinuierlichen oder prolongierten) Infusion von Beta-Laktamen mit einer intermittierenden Infusion. Sie basieren auf Primärstudien unter Einschluss von kritisch kranken Patienten (Aboulatta 2020, Fawaz 2020, Lee 2018), Patienten mit infektiösen nicht näher differenzierten Erkrankungen (Chen 2019) oder schwerer Sepsis (Roberts 2016). Vier Arbeiten untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Betalaktame (z.B. Piperacillin-Tazobactam, Meropenem, Cefepim, Ceftazidim, Ticarcillin-Clavulanat, Vancomycin), während Fawaz 2020 ausschließlich die Ergebnisse von Studien mit Infusion von Piperacillin-Tazobactam untersucht.

Ergebnisse

Alle fünf systematischen Übersichten berichten Ergebnisse zu den in der Fragestellung vorgegebenen Endpunkten Sterblichkeit und klinische Heilung. Ergebnisse zu Nebenwirkungen und dem Auftreten resistenter Erreger werden ausschließlich in Fawaz 2020 berichtet. Zusätzlich extrahiert wurden Ergebnisse zur Liegedauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation sowie zur Behandlungsdauer. Diese entsprechen nicht der in 5.2 angegebenen Fragestellung und werden im Evidenzbericht nicht weiter beschrieben oder bewertet.

Sterblichkeit

In Aboulatta 2020, Chen 2019, Fawaz 2020 und Roberts 2016 konnte ein Vorteil einer verlängerten bzw. kontinuierlichen Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken Patienten im Vergleich zu einer intermittierenden kürzeren Therapiedauer gezeigt werden. In Lee 2018 konnte dieser Überlebensvorteil auf der Basis von randomisierten Studien für kritisch kranke Patienten mit Atemwegsinfektionen nicht bestätigt werden, während Roberts 2016 einen Überlebensvorteil für Patienten mit Sepsis auf der Basis von Individualdaten zeigen konnte.

Klinische Heilung

Klinische Heilung wurde in den eingeschlossenen systematischen Übersichten und den eingeschlossenen Primärstudien sehr unterschiedlich definiert. Die in den systematischen Übersichten genutzten Informationen wurden extrahiert. In Chen 2019, Fawaz 2020 und Lee 2018 konnte ein Vorteil einer kontinuierlichen im Vergleich zu einer intermittierenden Infusion gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnten Aboulatta 2020 und Roberts 2016 keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen feststellen, auch wenn eine klinische Heilung häufiger in der Gruppe mit einer prolongierten bzw. kontinuierlichen Infusion beobachtet wurde.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden in einer systematischen Übersicht von Fawaz 2020 ohne Unterschiede zwischen der Gruppe mit kontinuierlicher/prolongierter und intermittierender Infusion berichtet.

Auftreten antibiotika-resistenter Bakterien

Fawaz 2020 konnte vier Studien mit Ergebnissen zu Resistenzen identifizieren, wobei in nur einer Studie Resistenzen bei zwei Patienten in der Interventionsgruppe mit kontinuierlicher Infusion von Piperacillin-Tazobactam auftraten.

Evidenz

Die identifizierten systematischen Übersichten weisen moderate bis hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf. In allen Arbeiten erfolgte eine Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit, da diese Studien mit kritisch kranke Patienten einschließen.

Zwei der Arbeiten fassen in den Metaanalysen ausschließlich die Ergebnisse randomisierter Studien zusammen (Lee 2016, Roberts 2016). Der Evidenzgrad dieser systematischen Übersichtsarbeiten wurde aufgrund geringer Präzision (Roberts 2016) und der hohen methodischen Einschränkungen (Lee 2018) mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.

Alle weiteren drei Arbeiten basieren sowohl auf den Ergebnissen aus randomisierten und nicht-randomisierten Studien. Daher wurde die Arbeit von Aboulatta 2020 und Fawaz 2020 mit dem Evidenzgrad 2- bewertet. Weitere Abwertung aufgrund der hohen methodischen Einschränkungen der systematischen Übersicht von Chen 2019 führten zu einer Bewertung mit dem Evidenzgrad 3.

Tabelle 52: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 7)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
<p>Aboulatta 2020 (127)</p> <p>Systematic Review</p> <p>Search up until June 2019</p> <p>CRD4201911 9166</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT, observational studies, quasi-experimental studies • comparing effectiveness + clinical outcome of extended infusion with intermittent infusion • in critical ill patients infection with a gram-negative bacteria as predominant pathogen • reported severity index (APACHE II, SOFA score) <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • comparison of extended infusion of two different β-lactams • no report on mortality rates or clinical outcomes 	<p>N= 9 studies n=1508 patients</p> <p>2 RCT, 3 quasi-experimental studies, 4 retrospective cohort studies</p> <p>N=3 included patients with VAP, N=1 with HAP, N=1 with pneumonia or sepsis and N=4 with predominant respiratory infections</p>	<p>Extended infusion (3-4 h) (n=735)</p> <p>vs.</p> <p>intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams (30-60 min) (n=773)</p> <p>N=1 with cefepime, N=4 with piperacillin-tazobactam, N=3 with meropenem and N=1 with one of these antibiotic regimes</p>	<p><u>Primary:</u> All-cause mortality (30-day or as reported)</p> <p><u>Secondary:</u> Clinical success (based on pre-defined criteria specific to the infection in each study), Hospital stay ICU stay antibiotic duration</p>	<p><u>Mortality</u> (N=9; n=1508): lower in IG: 17.1 vs. 25.2 % (RD -0.10; 95 %-CI -0.15 to -0.04) with moderate heterogeneity between results of different studies ($I^2=51\%$), higher treatment effect in studies with lower mean Apache II-score</p> <p><u>Clinical success</u> (N=4, n=881): no differences shown: 63.3 vs. 59.4% (RD 0.11; 95%- CI -0.09 to 0.30) with considerable heterogeneity ($I^2=88\%$) among studies</p> <p><u>Hospital LOS</u> (N=5, n=993): no differences shown: 21.4±14.6 vs. 25.3±16.3 Tage (RD -1.68 Tage; 95%- CI -3.58 to 0.48) with moderate heterogeneity ($I^2=78\%$) among studies</p> <p><u>ICU LOS</u> (N=7, n=1194): no difference shown: 13.6±6.2 vs. 16.5±7.4 Tage (RD -2.37 Tage; 95 %-CI -5.17 to 0.42) with considerable heterogeneity among studies ($I^2=98\%$)</p> <p><u>Antibiotic duration</u> (N=5, n=1026): no difference shown: 11.3±4 vs. 11.1±4.9 Tage (RD 0.05; 95% CI -1.80 to 1.90) with considerable heterogeneity among studies ($I^2=96\%$)</p>	<p>2- Abwertung aufgrund des Studiendesigns der Primärstudien und Indirektheit</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> patients: < 18 yr, pregnant, renal replacement therapy, GP bacteria only/ fungal infection 					
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, mortality rates in severely ill patients with predominant respiratory infections were significantly lower for the extended infusion of β-lactams than for intermittent infusion, with no significant difference in clinical success rates. Well-designed RCTs are needed to confirm these findings. “</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Basis von neun Studien (2 RCT, 3 quasi-RCT, 4 retrospektiv –Abwertung aufgrund des Studiendesigns da keine keine Konfounderadjustierung der Ergebnisse erfolgte) mit insgesamt 1508 kritisch kranken PatientInnen mit vorrangig gram-negativen Bakterien. Es konnte eine geringere Mortalität in der Interventionsgruppe mit einer verlängerten Infusion über 3-4 Tage im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie über 30-60 Minuten nachgewiesen werden. Für die Endpunkte klinische Heilung, Liegedauer im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation und Behandlungsdauer konnten keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gezeigt werden. Subgruppenanalysen verschiedene Studientypen, Antioibiotika, Patientengruppen und Nachbeobachtungsperioden bestätigten den Vorteil für die Sterblichkeit. Da für den primären Endpunkt (Sterblichkeit) eine moderate Heterogenität sowie zahlreiche Subgruppenanalysen das Ergebnis bestätigten, erfolgte keine Abwertung der Evidenz aufgrund von Inkonsistenz. Es erfolgt eine Abwertung der Evidenz wegen Indirektheit, da vier Studien Patienten mit nosolomialer Pneumonie und eine weitere Studie Patienten mit Pneumonie oder Sepsis einschloss, während vier Studien Patienten mit Atemwegsinfektionen einschließen.</p>						
Chen 2019 (128) Systematic Review Search up until July 2018	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients with infections receiving two administration types patients with observed major outcome measures RCTs or comparative experimental trials, and retrospective studies 	N= 13 studies n= 1957 patients 9 RCTs, 4 retrospective studies Diagnosis: sepsis (N=4), VAP (N=3), infection with <i>Staphylococcal aureus</i> or <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Continuous infusion of intravenous antibiotics vs. Intermittent infusion Major antibiotics: Meropenem, β -lactam, piperacillin-	<u>Primary:</u> Clinical success (complete or partial resolution of temperature, clinical signs and symptoms of infection, and leukocytosis) <u>Secondary</u> Mortality rate ICU stay Antibiotic duration	<u>clinical success (N=9):</u> better with continuous infuion (OR 1.48; 95 %-CI 1.15 to 1.91)* with low heterogeneity ($I^2 < 0.01$ %) <u>Mortality rate (N= 11; n=1714):</u> lower with continuous infusion (OR 0.70; 95 %-CI 0.55 to 0.88 with low heterogeneity ($I^2 < 0.01$ %))* Patients with pneumonia in RCTs: OR 0.47 (95 %-CI 0.20 to 1.11)* <u>ICU stay (N= 6):</u> no differences shown (OR 0.834; 95 %-CI 0.542 to 1.282) <u>Antibiotic duration (N=6):</u> no differences shown (OR 1.055; 95 %-CI 0.659 to 1.689)	3 Abwertung aufgrund des Studiendesigns der Primärstudien, der methodischen Qualität der systematische n Übersicht und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
		(N=3 studies related to pulmonary infection only, 10 studies with nonpulmonary infection only)	tazobactam, ceftriaxone, vancomycin		*aus gegebenen Behandlungseffekten berechnet, um Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu gewährleisten	
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The results of present meta-analysis were insufficient to recommend continuous infusion of intravenous antibiotics better than traditional intermittent infusions of antibiotics at routine clinical care."						
Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (Einschlusskriterien nicht klar definiert, keine Registrierung, keine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotentials und der Heterogenität– daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen) auf der Basis von 13 Studien (9 RCT, 4 retrospektiv – daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns da keine keine Konfounderadjustierung der Ergebnisse berichtet wurde) mit insgesamt 1957 PatientInnen mit Infektionen. Es konnte eine geringere Mortalität und verbesserte klinische Heilung in der Interventionsgruppe mit einer kontinuierlichen Infusion im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie nachgewiesen werden. Für die Endpunkte Liegedauer auf der Intensivstation und die Behandlungsdauer mit Antibiotika konnten keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gezeigt werden. Alle Subgruppenanalysen zeigen für den Endpunkt Sterblichkeit in dieselbe Richtung. Es erfolgt eine Abwertung der Evidenz wegen Indirektheit, da nur drei Studien Ptaienten mit VAP einschließen.						
Fawaz 2020 (129) Systematic review Search between 1998 and 2019 CRD42019117303	Inclusion criteria: • prospective/retrospective studies/trials • in critically ill patients ≥ 18 yrs • suffering from documented bacterial infection and requiring treatment with piperacillin-tazobactam	N=23 n=3828 patients 10 RCT 12 observational cohort studies 1 quasi-experimental study	Continuous/prolonged infusion (n=2197) vs. intermittent infusion of piperacillin tazobactam (n=1631)	Primary: Clinical cure (complete resolution of clinical signs and symptoms of infection, with no new signs or symptoms associated with the original infection)	Clinical cure (N=17, n=2535): higher for IG: 79.6 vs. 69.3 % (OR 1.56; 95 %-CI 1.28 to 1.90) with small heterogeneity among studies (I ² =41 %) Mortality (N=18, n=3100): lower for IG: 12.5 vs. 18.1%. (OR 0.68; 95 %- CI 0.55 to 0.84) with small heterogeneity among studies (I ² =0 %) Microbiological cure (N=7, n=920): higher for IG: 74.8 vs. 61.9%. (OR 1.52; 95 %-CI 1.10 to 2.11) with small heterogeneity among studies (I ² =0 %) Adverse events (N=6, n=935; adverse events occurred in 3 studies): no significant difference shown: 13.3 vs. 13.4%. (OR	2- Abwertung aufgrund des Studiendesigns der Primärstudien und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> • comparing the beneficial and harmful/limiting effects of continuous/prolonged and intermittent infusion of all types, dose and regimen <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • systematic reviews, meta-analysis • Pharmacoeconomic studies, non-human subjects, • non-English language studies and pilot studies 			<u>Secondary:</u> Mortality rate Microbiological success Adverse events Hospital LOS Emergence of resistance	0.85; 95 %-CI 0.5 to 1.42 with small heterogeneity among studies ($I^2=25\%$) <u>Hospital stay</u> (N=15, n=2101): lower for IG (MD -1.27 Tage; 95 %-CI -2.45 to -0.08) with considerable heterogeneity among ($I^2=65\%$) <u>Emergence of resistance</u> (N=4): Two resistant strain isolated following treatment in one study in patients receiving IG, not in the other 3 studies	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, continuous or prolonged (C/PI) infusion of piperacillin-tazobactam in critically ill patients was associated with (1) higher clinical cure rates (2) lower mortality rates, (3) higher microbiological success rates and, (4) decreasing the length of hospital stay in critically ill ICU patients. No reduction in 'adverse events' and 'emergence of resistance' has been demonstrated. Results obtained in this study show that clinical outcome in critically ill patients is significantly better in those receiving C/PI. However, the superiority of the benefits and outcome gains achieved with C/PI administration in comparison to II is difficult to deduce as studies selected show considerable heterogeneity in terms of: (1) type of isolated bacteria, (2) piperacillin-tazobactam dose, (3) minimal inhibition concentration (MIC) of pathogen, (4) patient renal function, (5) duration of hospital stay and (6) outcome definitions. More rigorous scientific studies in critically ill patients are warranted to reach a sufficient level of evidence to promote the widespread adoption and further implementation of C/PI piperacillintazobactam."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Basis von 23 Studien (10 RCT, 13 Beobachtungsstudien – daher Abwertung aufgrund des Studiendesigns da keine keine Konfounderadjustierung der Ergebnisse erfolgte) mit insgesamt 3828 kritisch kranken PatientInnen mit bakteriellen Infektionen, welche mit Piperacillin-Tazobaktam behandelt wurden. Es konnte eine geringere Mortalität, eine verbesserte klinische und mikrobiologische Heilung sowie eine kürzere Zeit im Krankenhaus in der Interventionsgruppe mit einer kontinuierlichen/prolongierten Infusion von Piperacillin Tazobactam im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie nachgewiesen werden. Für das Auftreten von Nebenwirkungen und die Entwicklung von Resistenzen konnten keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gezeigt werden. Es erfolgt eine Abwertung der Evidenz wegen Indirektheit, da nur vier Studien Patienten mit VAP bzw. HAP einschließen. Zu beachten ist die beschriebene hohe Heterogenität in Bezug auf die</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Bakterien, Antibiotikadosis, eingeschlossenen Patienten und Outcomeerfassung zu beachten – es erfolgte keine weitere Abwertung aufgrund von Inkonsistenzen, da die Ergebnisse eine geringe bis moderate Heterogenität aufweisen.						
Lee 2018 (130) Systematic review and meta- analysis Search until 2017	<u>Meta-analysis</u> <ul style="list-style-type: none"> • RCT • Critically ill patients • Reported mortality/ clinical cure • Comparison of CI and intermittent bolus of β-lactams • Study populations with predominantly respiratory infections <u>Systematic Review</u> <ul style="list-style-type: none"> • Reported clinical cure, mortality, pharmacokinetic parameters 	<u>Meta-analysis:</u> 13 RCT, n=897, mostly with respiratory infections <u>Systematic Review:</u> 4 retrospective studies 11 studies reporting pharmacokinetic parameters	Continuous infusion vs. intermittent bolus of β-lactam antibiotics	clinical cure mortality pharmacokinetic parameters	<u>Clinical cure (N=10):</u> higher for IG (RR 1.177; 95 %-CI 1.065 to 1.300). No differences noted in sensitivity analysis. Minor assymetrie with low publication bias suggested. <u>Subgroup analyses:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Septic patients: clinical cure higher for IG: (RR 1.194; 95 %-CI 1.105 to 1.405) • Patients with high mortality risk: clinical cure higher for IG (RR 1.162; 95 %-CI 1.042 to 1.296) • Non-septic patients: no differences shown in clinical cure (RR 1.092; 95 %-CI 0.859 to 1.386) • Patients with low mortality risk: no differences shown in clinical cure (RR 1.255; 95 %-CI 0.982 to 1.603) <u>Mortality (N=8):</u> no difference shown (RR 0.845; 95 %-CI 0.644 to 1.108) with no significant heterogeneity between studies (p=0.819). No differences in sensitivity analyses: Publication bias suggested. <u>Subgroup analyses:</u> no difference shown in all subgroups <ul style="list-style-type: none"> • septic patients (RR 0.850; 95 %-CI 0.644 to 1.123) • patients with high mortality risk (RR 0.807; 95 %-CI 0.604 to 1.077) • non-septic patients (RR 0.758; 95 %-CI 0.221 to 2.2602) • patients with low mortality risk (RR 1.187; 95 %-CI 0.536 to 2.630) 	2 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Studienlimitationen
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Continuous infusion (CI) of beta-lactam antibiotics is associated with better cure rates and higher percentage of time the free drug concentration exceeded the minimum inhibitory concentration (%fT>MIC) when administered to adult critically ill patients with respiratory infections, but may be most beneficial in severely ill patients with sepsis or APACHE II scores \geq 20 from more resistant Gram-negative bacterial infections. Importantly, there was no difference in mortality rates despite the improved cure rates, suggesting that there are other important factors that impact mortality in this population.“						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht mit Metaanalysen auf der Basis von 13 RCTs mit insgesamt 3892 kritisch kranken PatientInnen mit bakteriellen Atemwegsinfektionen, welche mit Betalaktamen behandelt wurden. Es konnte eine verbesserte klinische Heilung in der Interventionsgruppe mit einer kontinuierlichen Infusion von Betalaktamen im Vergleich zu einer intermittierenden Therapie nachgewiesen werden. Für die Sterblichkeit konnten keine Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen gezeigt werden. Es erfolgt eine Abwertung der Evidenz wegen Indirektheit, da nur zwei randomisierte Studien Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließt. Subgruppenanalysen bestätigen die Gesamtergebnisse. Für die relevanten Endpunkte klinische Heilung und Sterblichkeit erwähnen die Autoren ein mögliches Risiko für Publikationsbias, welches aufgrund der geringen Anzahl von Studien nicht übernommen wurde. Die Autoren berichten weitere Limitationen wie die geringere Dosierung der Betalaktame in der Interventionsgruppe, den fehlenden Einschluss von Patienten mit Nierenproblemen oder RRT und die fehlende Verblindung der Kliniker in 10 von 13 RCTs (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
<p>Roberts 2016 (131)</p> <p>Systematic review with individual patient meta-analysis</p> <p>Search until 11/2015</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> prospective studies or RCTs patients with severe sepsis or septic shock randomized patients to receive intermittent or continuous administration of one or more b-lactam antibiotics with equivalent (or blinded clinician) dosing in each treatment arm, reported assessment of outcomes by a clinician blinded 	<p>N=3 n=632</p> <p>3 RCT</p> <p>Most common identified causative organisms: <i>Escherichia coli</i>, <i>A. baumannii</i>, <i>Staphylococcus aureus</i></p> <p>Respiratory infections: 66 % Lung as primary infection site: 55 %</p>	<p>Continuous infusion (constant throughout 24 h) (n=312)</p> <p>vs.</p> <p>intermittent infusion (< 30 min) of β-lactam antibiotics (n=320)</p> <p>Median durations of study drug administration: 5 days (IQR, 2–7) vs. 4 days (IQR, 2–7)</p>	<p>Clinical cure (disappearance of all infection-related symptoms and signs, as assessed by a blinded clinician 7–14 days after the cessation of study antibiotics)</p> <p>Hospital mortality (censored at 30 days)</p> <p>Mortality ICU</p> <p>ICU free days</p>	<p>Clinical cure (N=3, n=632): 55.4 vs 46.3 %: higher for IG: (RR 1.32; 95 %-CI 0.97 to 1.80) with considerable heterogeneity between results of different studies ($I^2=64\%$).</p> <p>Predictors of higher clinical cure:</p> <ul style="list-style-type: none"> absence of acute renal replacement therapy during ICU admission, lower APACHE II score, younger age, nonbloodstream infection <p>Hospital mortality (censored at Day 30) (N=3, n=632): lower for IG: 19.6 vs. 26.3 % (RR 0.73; 95 %-CI 0.55 to 0.98) with small heterogeneity between results of different studies ($I^2=0\%$).</p> <p>Predictors of higher mortality:</p> <ul style="list-style-type: none"> Higher APACHE II score, receipt of acute renal replacement therapy, respiratory and cardiovascular dysfunction on admission, b-lactam antibiotic administration by intermittent dosing, infection by nonfermenting gram-negative bacilli older age 	<p>2</p> <p>Abwertung aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	<p>to treatment allocation.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pharmacokinetic studies, • studies of patients not meeting criteria for severe sepsis, • studies with nonequivalent dosing between treatment groups, • review articles, editorials, surveys, and protocol papers 				<p><u>ICU-Mortality</u> (N=3, n=632): no difference shown (RR 0.82; 95% CI 0.58 to 1.16) with small heterogeneity between results of different studies ($I^2=0\%$).</p> <p><u>ICU-free days at Day 28</u> (N=3, n=632): no difference shown. (RR 0.66 days; 95 %-CI (-0.89 to 2.21) with considerable heterogeneity between results of different studies ($I^2=60\%$).</p>	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In this individual patient data meta-analysis of a large critical care patient population with severe sepsis, we found that administration of b-lactam antibiotics by continuous infusion is associated with decreased hospital mortality and a higher rate of clinical cure compared with intermittent dosing. Given these findings, we recommend that a definitive RCT be conducted in patients with a higher level of sickness severity who are not receiving renal replacement therapy and are at risk of infection by less-susceptible pathogens such as nonfermenting gram-negative bacilli."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit moderater Einschränkung der methodischen Qualität (v.a. eingeschränkte Suche, fehlende Beschreibung der doppelten Studienauswahl, Abweichungen zwischen Beschreibung im Text und Grafiken) auf der Basis von individuellen Patientendaten von 632 Patienten mit schwerer Sepsis aus 3 RCTs, welche Interventionsgruppen mit kontinuierlicher bzw. intermittierender Betalaktamininfusion zugewiesen wurden. Es konnte eine geringere Mortalität und verbesserte klinische Heilung in der Interventionsgruppe mit einer kontinuierlichen Infusion mit Betalaktamen gezeigt werden. Ferner wurden explorativ Faktoren ermittelt, welche beide Endpunkte beeinflussen. Es erfolgt eine Abwertung der Evidenz wegen Indirektheit, da ca. 50 % der Patienten eine Atemwegsinfektion aufweisen. Zu beachten sind die Unterschiede in den Ergebnissen für den Endpunkte klinische Heilung, nicht aber für die Sterblichkeit und die geringe Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten (daher Abwertung aufgrund geringer Präzision).</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; IQR: interquartile range; LOS: Length of stay; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; RD: Risk difference; VAP: Ventilator-associated pneumonia</p>						

5.6.8. Fragestellung 8

Es wurde ein Cochrane-Review (145) mit einer systematischen Suche bis Oktober 2014 identifiziert. Zuvor erfolgte eine regelmäßige Aktualisierung des Reviews mit Veröffentlichungen in den Jahren 2008 und 2012 (164, 165). Alle im Rahmen dieses Evidenzberichtes identifizierten randomisierte Studien wurden in die systematische Übersichtsarbeit von Berzon 2014 eingeschlossen. Aufgrund der fehlenden Informationen zur Interventionsgruppe sowie zu einem der geplanten Effektschätzer wurden diese aus den eingeschlossenen fünf Primärstudien erhoben.

Charakteristika

Die systematische Übersicht vergleicht die Wirksamkeit von invasiv und nichtinvasiv gewonnenen Proben bei beatmeten Patienten mit Verdacht auf eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Auch wenn dabei ein weites Spektrum an invasiven Diagnosetechniken möglich war, wurde mit Ausnahme einer kleinen Studie (150) eine bronchoskopische Diagnostik in der Interventionsgruppe genutzt. Es werden fünf randomisierte Studien (146-150) mit insgesamt 1367 Studienteilnehmern in die systematische Übersicht eingeschlossen und Ergebnisse zur Sterblichkeit, antibiotischem Therapiewechsel, Beatmungsdauer und dem Aufenthalt auf der Intensivstation berichtet. Im Rahmen des Evidenzberichtes wurden zusätzlich alle in den Primärstudien berichteten Informationen zur antibiotischen Therapiedauer erhoben.

Ergebnisse

Alle fünf eingeschlossenen Studien berichten Ergebnisse zu den in der Fragestellung vorgegebenen Endpunkt Sterblichkeit. Ergebnisse zu Beatmungstagen sowie Therapiewechsel auf Grundlage der Ergebnisse der diagnostischen Strategie wurden in vier Studien berichtet. Zwei weitere Studien beschreiben Ergebnisse zur Dauer der Antibiotikagabe.

Zusätzlich extrahiert wurden Ergebnisse zur Liegedauer auf der Intensivstation. Diese entsprechen nicht der in 5.2 angegebenen Fragestellung und werden im Evidenzbericht nicht weiter beschrieben oder bewertet.

Sterblichkeit

Weder eine der Primärstudien noch das gepoolte Ergebnis aus fünf Studien konnte auf der Basis der Ergebnisse von 1367 PatientInnen einen Unterschied in der Sterblichkeit in Abhängigkeit von den verwendeten Diagnosetechniken feststellen (RR 0,93; 95 %-KI 0,78-1,11). Dabei wiesen die Ergebnisse eine geringe Heterogenität auf. In der Interventionsgruppe mit invasiver Therapie verstarben 24,7 % und in der Vergleichsgruppe mit nichtinvasiver Therapie Therapie 26,6 % der PatientInnen.

Beatmungstage

Ergebnisse liegen aus vier Studien mit insgesamt 954 Studienteilnehmern vor, wobei die Beatmungstage in der Kontrollgruppe ohne invasive Diagnostik im Mittel zwischen 8,8±18,3 Tagen (147) und 19 bis 20 Tagen in den anderen drei Studien (148-150) mit vorliegenden Ergebnissen schwanken. Weder eine der Primärstudien noch die die Zusammenfassung aller Ergebnisse konnte eine relevante Reduktion der Beatmungstage in der Interventionsgruppe mit Bronchoskopie zeigen (MD -0,61 Tage; 95 %-KI -0,47 bis 1,68 Tage).

Antibiotikstage

Ergebnisse zur Anzahl der Tage mit Antibiotika wurden in den zwei größten Studien berichtet und zusätzlich extrahiert. Während Fagon 2000 (146) nach 28 Tagen eine geringere Anzahl

von Behandlungstagen mit Antibiotika in der Interventionsgruppe mit faseroptischer Bronchoskopie im Vergleich zur nichtinvasiven Diagnose berichtet (RD -2,1 Tage; 95 %KI -3,7 bis -0,5), konnte dieses Ergebnis von den kanadischen Forschern (147) im Jahr 2006 nicht bestätigt werden. Diese berichten deutliche kürzere Behandlungsdauern von 10,4 bzw. 10,6 Tagen für beide Interventionsgruppen. Dabei erfolgte die Diagnose auf der Grundlage einer BAL bzw. einer endotrachealen Aspiration.

Rate adäquater Therapien

Ergebnisse liegen aus vier Studien mit insgesamt 954 Studienteilnehmern vor. Auch wenn zusammenfassend kein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen festgestellt werden konnte, berichten alle Primärstudien einen häufigeren Wechsel der Antibiotika in der Interventionsgruppe. Zusammenfassend erfolgte dieser bei 65,0 bzw. 61,1 % der PatientInnen (RR 1,67; 95 %-KI 0,87 bis 3,21) mit einer bedeutsamen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien.

Evidenz

Die identifizierte systematische Übersicht weist moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Zusätzlich wurden für einige Ergebnisse wie die Antibiotikadage und den Wechsel der Antibiotikatherapien Inkonsistenzen der Ergebnisse beobachtet. Zusammenfassend wurde die Qualität der Evidenz daher um eine Kategorie abgewertet und mit 1- bewertet.

Tabelle 53: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopischen Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 8)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
<p>Berton 2014 (145) Systematic Review</p> <p>Search up until 10/2014</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs • comparing respiratory samples processed quantitatively or qualitatively, obtained by invasive or noninvasive methods • from immunocompetent patients on mechanical ventilation for > 48 hrs with suspected VAP • analysed the impact of these methods on antibiotic use and mortality rates 	<p>N= 5 RCT n=1367 patients</p>	<p>invasive (bronchoalveolar lavage (BAL), protected specimen brush (PSB) obtained by fiberoptic bronchoscopy, and non-bronchoscopic techniques (blinded) such as mini BAL, blinded bronchial sampling (BBS) and blinded sampling protected brushes (BPSB)) (n=675) vs. noninvasive methods (endotracheal aspirate, ETA) (n=692)</p> <p>using quantitative or qualitative cultures of respiratory secretions</p> <p>3 RCTs compared invasive methods using quantitative cultures vs. non-</p>	<p><u>Primary:</u> All-cause mortality (28-day)</p> <p><u>Secondary:</u> Change of antibiotics (any change in the patients' antibiotic prescription based on the results of the diagnostic strategy used).</p> <p>2. Number of days on mechanical ventilation. 3. Length of ICU stay.</p>	<p><u>Mortality (N=5; n=1367):</u> no difference shown between invasive vs. non-invasive methods: 24.7 vs. 26.6 % (RR 0.93; 95 %-CI 0.78 to 1.11) with small heterogeneity among studies (I²=14.5 %)</p> <p><u>Change in antibiotic prescription (N=4, n=954):</u> no difference shown between invasive vs. non-invasive methods: 65.0 vs. 61.1 % (RR 1.67; 95 %-CI 0.87 to 3.21) with substantial heterogeneity among studies (I²=72.6 %)</p> <p><u>Duration of mechanical ventilation (N=4, n=954):</u> no difference shown between invasive vs. non-invasive methods 8.9±16.6 to 23±12 vs. 8.8±18.3 to 20±17 days, (MD 0.61 days; 95 %-CI -0.47 to 1.68) with small heterogeneity among studies (I²=0 %)</p> <p><u>ICU LOS (N=5, n=1367):</u> no difference shown between invasive vs. non-invasive methods: 12.3±14.1 to 28±17 vs. 12.2±16.3 to 26±18 days (MD 0.94 days; 95 %-CI -0.13 to 2.01) with small heterogeneity among studies (I²=0 %)</p> <p>For all outcomes: no differences were shown between quantitative and qualitative cultures and between invasive quantitative and non-invasive quantitative (results not extracted)</p>	<p>1- Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und Inkonsistenz</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
			invasive method using qualitative cultures 2 RCTs compared invasive vs. noninvasive methods both using quantitative cultures		<u>Days with antibiotics (N=2, n=1153)</u> CCCTG2006 (147)(n=740): No differences in days alive without antibiotics (10.4±7.5 and 10.6±7.9, p=0.86) Fagon 2000 (146)(n=413): less antibiotic-treatment days at day 28 in IG: 12.8±8.5 vs. 14.9±7.9 (MD -2.1 days (95 %-CI -3.7 to -0.5)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „There is no evidence that the use of quantitative cultures of respiratory secretions results in reduced mortality, reduced time in ICU and on mechanical ventilation, or higher rates of antibiotic change when compared to qualitative cultures in patients with VAP. We observed similar results when invasive strategies were compared with non-invasive strategies. “</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. in der Beschreibung der Interventionsgruppen und des Verzerrungspotentials) auf der Basis von fünf randomisierten Studien mit insgesamt 1367 beatmeten Patientinnen mit Verdacht auf VAP. Es wurden invasive Methoden (vor allem Bronchoskopie) mit nicht-invasiven Methoden verglichen, dabei fehlt eine genaue Beschreibung der in den Studien eingesetzten Intervention. In vier der eingeschlossenen fünf Studien erfolgt die invasive Diagnostik mittels Bronchoskopie bei allen Patienten, in der 5. Studie von Sole Violan 2000 (150) wurden 14 von 35 Patienten mit nicht-bronchoskopischen invasiven Techniken untersucht. Es konnten keine Unterschiede für die untersuchten Endpunkte (Sterblichkeit, Änderung der antibiotischen Therapie, Aufenthalt auf der IST, Beatmungsdauer) gezeigt werden. Im Rahmen des Evidenzberichtes wurden zusätzlich aus zwei Studien (Fagon 2000 (146), CCCTG2006 (147)) Ergebnisse zu der Anzahl der Tage mit Antibiotika nachextrahiert, wobei eine Studie (Fagon 2000) eine Reduktion der Tage mit Antibiotika zeigen konnte, welche von der CCCTG-Gruppe nicht bestätigt wurde. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der von schwerwiegenden Studienlimitationen und der beobachteten substantiellen Heterogenität für 2 Endpunkte um eine Kategorie abgewertet.</p> <p>BAL: Bronchoalveolar lavage; BBS: Blinded bronchial sampling; PBSB: Blinded sampling protected brushes; CG: Control group; CI: Confidence interval; CCCTG: Canadian Critical Care Trials Group; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; LOS: Length of stay; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; PSB: Protected specimen brush; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia</p>						

5.6.9. Fragestellung 9

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Es wurden zwei systematische Übersichten (170, 180) mit einer Suche bis Ende 2019 identifiziert. Die systematische Übersicht von Alessandri 2021 untersucht den diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Einsatz von PCT bei Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie, ohne einen Überblick über alle in den Studien erhobenen Endpunkte zu geben. In der systematischen Übersicht von Gutierrez-Pizarraya wird die Wirksamkeit einer PCT-geleiteten antibiotischen Therapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock untersucht.

Ergebnisse

Sterblichkeit

Die systematische Übersicht von Gutierrez-Pizarraya 2022 konnte auf der Basis der Ergebnisse von 4178 PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock aus 12 randomisierten Studien eine geringere Mortalität unter PCT-geleiteter Therapie feststellen (RR 0,89; 95 %-KI 0,79 bis 0,99). Dabei wiesen die Ergebnisse eine geringe Heterogenität auf. In der Interventionsgruppe mit PCT-geleiteter Therapie verstarben 20,4 % und in der Vergleichsgruppe 22,9 % der PatientInnen.

Antibiotikatage

Aus fünf Studien mit insgesamt 954 PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock liegen Ergebnisse zur Dauer der antibiotischen Therapie vor, zwei Studien mit 700 PatientInnen berichten Ergebnisse zur Anzahl der antibiotikafreien Tage. Beide Endpunkte zeigen einen Vorteil der PCT-geleiteten Therapie mit einer um 2 Tage geringeren Anzahl von Antibiotikatagen (MD -1,98; 95 % -2,76 bis -1,21) und 2,6 mehr antibiotikafreien Tagen (MD 2,64; 95 %-KI 1,37 bis 3,94).

Behandlungszeit im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Ergebnisse zur Anzahl der Tage auf der Intensivstation liegen aus fünf Studien mit insgesamt 856 PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock vor. Nur eine der vier randomisierten Studien konnte einen Vorteil der PCT-geleiteten Therapie zeigen. Zusammenfassend konnte kein Unterschied zwischen der Interventionsgruppen gezeigt werden.

Evidenz

Ergebnisse können allein der systematischen Übersicht von Gutierrez-Pizarraya entnommen werden. Da in diese Arbeit PatientInnen mit Sepsis und septischem Schock eingeschlossen wurden und die Ergebnisse zur Dauer der Antibiotikabehandlung und Zeit auf der Intensivstation eine bedeutsame Heterogenität aufweisen, wurde die Qualität der Evidenz um zwei Kategorien abgewertet und mit 2 bewertet.

Tabelle 54: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Alessandri 2021 (14) Systematic Review Search up until 01/2020	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> studies that focused on serum PCT levels in adult patients with diagnosis of VAP. Comparisons broadly addressed PCT dosage in VAP vs. other indicators of pneumonia. Outcomes included the role of PCT in diagnosis of VAP, in predicting the efficacy of antibiotic therapy, in discontinuation of antibiotic; PCT as predictor of clinical outcome. RCTs and observational studies 	N= 18 Studies N=3 studies on the role of PCT in discontinuation of antibiotic therapy	PCT in diagnosis of VAP (N=7)* PCT in predicting the efficacy of antibiotic therapy (N=2)* role of PCT in discontinuation of antibiotic therapy (N=3) PCT driven discontinuation of antibiotic therapy (N=1) PCT as predictor of clinical outcome (N=6)* Ongoing studies (N=5)* *Not extracted	Endpoints were not defined	studies on discontinuation of antibiotic therapy (N=3): <ul style="list-style-type: none"> one prospective no-randomized, no-controlled trial aiming to evaluate a protocol using a spot PCT assessment combined with CPIS to guide antibiotics discontinuation and appeared effective (Wongsurakiat and Tulatamakit 2018) In one multi-center RCT PCT reduced by 27 % the time spent on antibiotic therapy in comparison to duration of the antibiotic course of therapy suggested by guidelines (Stolz 2009) In a 5-year prospective cohort study involving (n=157), PCT was effective in the reduction of time on antibiotic therapy when used in accordance with a PCT-guided algorithm (antibiotic withdrawal strongly encouraged if PCT < 0.5 ng/mL or < 80 % peak value) (Florence et al. 2019) PCT driven discontinuation of antibiotic therapy and risk of VAP recurrence (N=1, n=51): <ul style="list-style-type: none"> this single arm observational study showed that even though PCT is effective in the evaluation of antibiotic interruption, the risk of relapse is significant higher when CPIS ≥ 5. CPIS and the tracheal secretions characteristics were independent risk factors accounting for infection recurrence (Wang et al. 2019). 	3- Aufgrund des Studiendesigns der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, as suggested by the most updated guidelines, the PCT is currently a diagnostic tool primarily meant for the management of particular circumstances of patients with VAP. However, even in these cases its meaning must be interpreted “cum grano salis”, considering the methodological limitations that afflict the available data. It remains a duty to continue to explore this issue trying to standardize research strategies for future studies and clinical trials.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 18 Studien mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. in der systematischen Beschreibung der eingeschlossenen Studien, Beschreibung der Studiendesigns, des Verzerrungspotentials und der Endpunkte – daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen) auf Grundlage einer breit angelegten Suchstrategie zu einem breiten Einsatzgebiet der PCT bei Patienten mit VAP. Unklar bleibt die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen und die Auswahl der dargestellten Ergebnisse (Selektionsbias). Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund des Studiendesigns der eingeschlossenen Studien (teilweise ohne Kontrollgruppen), der sehr schwerwiegenden Studienlimitationen, der substantiellen Heterogenität der Studien und der fehlenden Zusammenfassung der Ergebnisse mit dem Evidenzgrad 3- bewertet.</p>						
Gutierrez-Pizarra 2022 (24) Systematic review Search until 12/2019	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> RCTs on adults in ICU with sepsis or septic shock according to the American College of Chest Physicians (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM) Consensus Conference [21] comparing the PCT-guided antimicrobial therapy with standard of care results on mortality, antibacterial therapy duration, and length 	N=12 (1 with VAP, 1 with 70 % pneumonia) N=4292	PCT-guided antimicrobial therapy (n=2140) vs. standard of care or C-reactive protein (CRP) levels (n=2152) with different PCT guidance strategies, algorithms and PCT measures: PCT levels were obtained daily in 9 RCTs, every other day in 1 trial and at less frequent intervals in 2 RCTs	<u>Primary:</u> 28-day mortality <u>secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> duration of antimicrobial therapy antibiotic free days therapy (number of days free of antibiotics during the specified study period after the antimicrobial therapy was started following sepsis diagnosis) length of stay in the ICU 	28-day mortality (N=12, n=4178): Replaced by in-hospital mortality (N=3) or 30-day mortality (N=1) lower with PCT: 20.4 vs. 22.9 % (RR 0.89; 95 %-CI 0.79 to 0.99) with no heterogeneity between results of studies (I ² =0 %) <u>duration of antibiotics therapy (N=5, n=950):</u> Shorter with PCT (MD 1.98 days; 95 %CI -2.76 to -1.21) with considerable heterogeneity between results of studies (I ² =88 %) <u>Antibiotic-free days (N=2, n=700):</u> More with PCT (MD 2.65 days (95 %-CI 1.37 to 3.94) with no heterogeneity between results of studies (I ² =0 %) <u>Length of stay at ICU (N=4, n=856):</u> No difference shown (MD -1.21; 95 % CI -4.16 to 1.74) with considerable heterogeneity between results of studies (I ² =76 %)	2 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	of stay with sufficient information to calculate a RR or OR with its 95% CI		3 different PCT tests were used: Brahms PCT Kryptor (N=4) Brahms PCT (N=2), Brahms VIDAS PCT (N=2), not reported (N=4)			
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „To sum up, our meta-analysis produces compelling evidence that, in critically ill adults with sepsis, a procalcitonin-guided strategy is associated with a significantly shorter duration of antimicrobial therapy. This reduction was associated with a significant decrease in mortality although the length of ICU stay was not affected. Further research is needed to define the optimal cutoff value of PCT for antibiotic discontinuation and its value in other populations (critically ill surgical patients or immunocompromised subjects). Nevertheless, we advocate for the use of PCT to guide antibiotic therapy duration in patients with sepsis and its integration into the antimicrobial stewardship programs.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersichtsarbeit mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (v.a. fehlende Details in der tabellarischen Beschreibung der Algorithmen zum Algorithmus der PCT-basierten Therapiekontrolle) unter Einschluss von 12 randomisierten mit 4292 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit) mit teilweiser substantieller Heterogenität der Ergebnisse und PCT-Algorithmen (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz).</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; CRP: C-reactive protein; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; LOS: Length of stay; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; PCT: Procalcitonin; RR: Relative risk; VAP: Ventilator-associated pneumonia</p>						

Primärstudien

Es wurden vier randomisierte Studien (Bouadma 2010, de Jong 2016, Mazlan 2021, Stolz 2009) und eine prospektive Kohortenstudie mit konfounderadjustierten Ergebnissen (Beye 2019) identifiziert, welche in sechs Veröffentlichungen (176, 181-185) beschrieben wurden.

Die Studien wurden im Zeitraum von 2006 bis 2020 in Europa (Frankreich, Niederlande, Schweiz), der USA und Malaysia monozentrisch (Beye 2019, Mazlan 2021) oder multizentrisch (Bouadma 2010, De Jong 2016, Stolz 2009) durchgeführt. Sie schließen auf der Intensivstation behandelte Patienten mit beatmungsbedingter Pneumonie (Beye 2019, Mazlan 2021, Stolz 2009) und Patienten mit schweren Infektionen, von denen in beiden Studien ca. 50 % nosokomial erfolgten (Bouadma 2010, de Jong 2016) ein.

Ergebnisse

Antibiotikage

Dieser Endpunkt wurde in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich beschrieben, wobei alle Endpunkte eine kürzere Behandlungsdauer mit Antibiotika in der Interventionsgruppe mit PCT-basierter Therapiekontrolle bestätigen. Damit liegen Ergebnisse aus fünf Studien für 2497 PatientInnen vor. So berichtet de Jong 2016 eine mittlere Reduktion der Behandlungsdauer mit Antibiotika um 1,22 Tage (95 %KI 0,65 bis 1,78), Mazlan 2021 um 1,25 Tage (95 %KI 0,01 bis 2,48) und Stolz 2009 ein auf das 1,66-fache erhöhte Chance, dass die Antibiotikatherapie bis zum 28. Behandlungstag beendet wurde (HR 1,66; 95 %-KI 1,02 bis 2,71). Die Zusammenfassung der Ergebnisse aus zwei Studien (Bouadma 2010, Beye 2019) zeigt vergleichbare Ergebnisse mit einer Reduktion der Behandlungsdauer um 1,67 Tage (MD -1,67; 95 %KI -2,65 bis -0,69) (siehe Abbildung 14). Dabei beziehen sich beide Ergebnisse auf Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie, die Ergebnisse von Beye 2019 sind auf Antibiotikagaben während des Aufenthaltes auf der Intensivstation beschränkt.

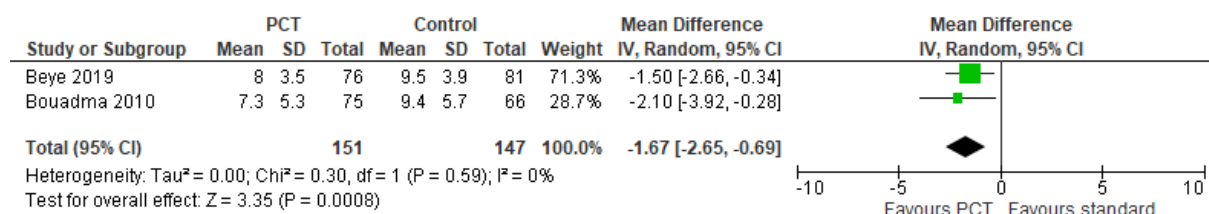


Abbildung 14: Ergebnisse zur Behandlungsdauer mit Antibiotika im Vergleich einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle und Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Zusätzlich berichtet wird eine erhöhte Anzahl von Tagen ohne Antibiotika (Bouadma 2010, de Jong 2016, Stolz 2009, Mazlan 2021) und ein geringerer Antibiotikaverbrauch in Stolz 2010.

Sterblichkeit

Ergebnisse zur Sterblichkeit wurden in allen fünf Studien für insgesamt 2179 PatientInnen berichtet, wobei in allen Studien eine Nicht-Unterlegenheit der PCT-geleiteten Therapie gezeigt werden konnte. So konnten vier der fünf Studien keinen Unterschied in der Sterblichkeit auf der Intensivstation (Beye 2019, Mazlan 2021), im Krankenhaus (Stolz 2009) oder nach 60 Tagen (Bouadma 2010) zeigen. Eine Ausnahme bildet die Studie von de Jong 2016, welche sowohl über den gesamten Zeitraum (Hazard-Ratio für ein besseres Überleben: HR 1,26; 95 %-KI 1,07 bis 1,49) als auch über 28 Tage und 1 Jahr ein verbessertes Überleben in der PCT-geleiteten Gruppe feststellen konnte. Zu beachten ist, dass in de Jong 2016 ca. 50 % der Patienten außerhalb des Krankenhauses an Pneumonie erkrankten.

Da diese Studie die mit insgesamt 1575 Patienten die meisten PatientInnen einschließt, dominiert sie mit einem Gewicht von 67,4 % die in Abbildung 15 zusammengefassten Ergebnisse zur 28-Tages-Sterblichkeit. Zusammenfassen konnte auf der Basis von vier randomisierten Studien mit insgesamt 2014 PatientInnen eine um 19 Prozentpunkte geringere Sterblichkeit in der Interventionsgruppe mit PCT-basierter Therapiekontrolle (RR 0,81; 95 %-KI 0,69 bis 0,96) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien ($I^2=0\%$) gezeigt werden.

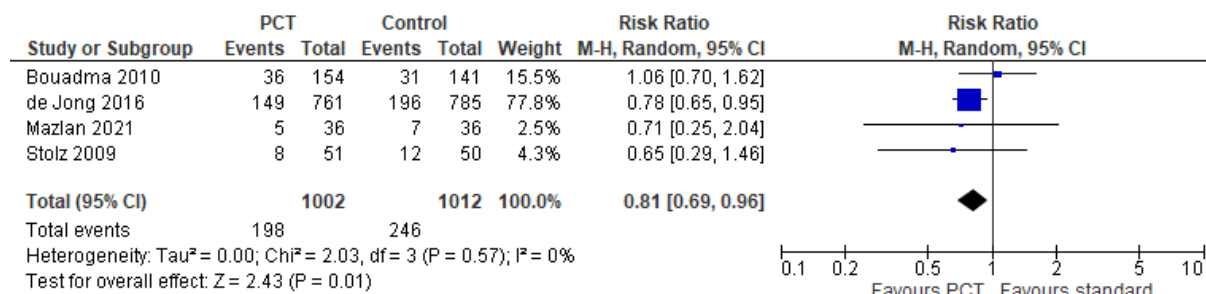


Abbildung 15: Ergebnisse zur 28-Tages-Sterblichkeit zum Vergleich einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Behandlungszeit im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Insgesamt vier Studien mit 2425 PatientInnen berichten Ergebnisse zur Behandlungszeit auf der Intensivstation, von denen die Ergebnisse aus zwei Studien zusammengefasst werden konnten (siehe Abbildung 16). Weder die gepoolten Ergebnisse der zwei Studien (MD -1,72; 95 %-KI -9,6 bis 6,2), noch ein Vergleich der medianen Behandlungszeiten aus Stolz 2009 (10; IQR 0-18 vs. 8.5; IQR 0-18 Tage) oder die Ergebnisse aus de Jong 2016 (MD -0,21 Tage; 95 %-KI -0,9 bis 1.6) lassen für Patienten unter PCT-geleiteter Therapie auf eine längere Behandlungszeit auf der Intensivstation schließen.

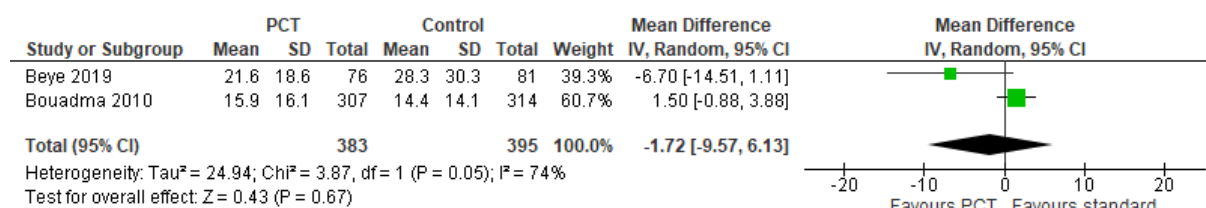


Abbildung 16: Ergebnisse zur Behandlungszeit auf der Intensivstation zum Vergleich einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie

Drei Studien mit 2268 PatientInnen berichten Ergebnisse zur Behandlungszeit auf im Krankenhaus. Weder die Ergebnisse aus de Jong 2016 (MD 0,39 Tage; 95 %-KI -2,7 bis 3,5), Boutsma 2010 (MD -0,3 Tage (95 %-KI -3,2 bis 2,7) noch die medianen Behandlungszeiten in Stolz 2009 (26 Tage in beiden Gruppen) lassen für Patienten unter PCT-geleiteter Therapie auf eine längere Behandlungszeit im Krankenhaus schließen.

Evidenzbewertung

Der Evidenzgrad wurde in zwei randomisierten Studien (Stolz 2009, Bouadma 2010) mit 2 bewertet. In 2 Studien (de Jong 2016, Mazlan 2021) wurde der Evidenzgrad aufgrund des Einschlusses von Patienten mit außerhalb des Krankenhaus erworbenen Infektionen (de Jong 2016) und der beschriebenen sehr schwerwiegenden Studienlimitationen (Mazlan 2021) auf 2- abgewertet. Die Studie von Beye 2019 wurde aufgrund eines möglichen Selektionsbias und sehr schwerwiegender Studienlimitationen mit dem Evidenzgrad 3- bewertet.

Tabelle 55: Evidenztabelle zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von Primärstudien (Fragestellung 9)

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Beye 2019 (181) 01/2006 to 12/2011 France	Single-center prospective cohort study with confounder- adjusted analyses Safety of PCT- guided decisions and their impact on antibiotic therapy (ABT) duration in a cohort of evaluable patients with VAP; Adherence to the protocol and the factors associated with non- adherence	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients admitted to ICU) with mechanical ventilation for > 48 hrs and suspected VAP (new and persistent (> 48 hrs) or progressive radiographic infiltrate plus two of the following: <ul style="list-style-type: none"> temperature of > 38°C or <36 °C, blood leukocyte count of > 10,000 cells/ml or < 5000 cells/ml, purulent tracheal secretions, and abnormal gas exchange only the first episode of microbiologically-proven VAP 	PCT-guided algorithm adherence (n=76) <ul style="list-style-type: none"> PCT was measured daily in all patients with suspected VAP as long as they were taking ABT. Antibiotics were discouraged if PCT < 0.5 µg/L on day 1. withdrawal of antibiotics was strongly encouraged if the attending physician considered the patient clinically cured and there was a substantial decrease in the biomarker with respect to a predefined, published algorithm (i.e. recommended discontinuation of ABT if PCT < 0.5 µg/L, or ≥ 80 % drop from the peak value if initial PCT ≥ 5 µg/L) 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> duration of ABT for the suspected VAP episode (number of days under treatment) <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> unfavorable outcome (VAP recurrence during the ICU stay or death before ICU discharge) duration of mechanical ventilation, ICU stay following the studied VAP episode ventilator-free days 	Antibiotic duration: Shorter in IG: 8.0±3.5 vs. 9.5 ±3.9 days (p (without adjustment) = .02) Unfavourable outcomes: no difference shown: 39 (51.3 %) vs. 38 (46.9 %); OR 1.3 (95 %-CI 0.6 to 2.5) Death: 13 (17.1 %) vs. 10 (12.3 %); OR 2.1 (95 %-CI 0.8 to 5.6) Relapse: 26 (34.2 %) vs. 28 (34.6 %); OR 0.9 (95 %-CI 0.4 to 1.8) Duration of mechanical ventilation: no differences shown: 13.7±13.6 vs. 18.1±23.5 days; OR 0.9 (95 %-CI 0.9 to 1.0) Length of ICU stay: no differences shown: 21.6±18.6 vs. 28.3±30.3 days; OR 0.9 (95 %-CI 0.9 to 1.0) Ventilator-free days: no differences shown: 23.7±19.1 vs. 25.2±19.7 days; OR (0.9; 95 %-CI 0.9 to 1.0)	3- Aufgrund des Studiendesigns und sehr schwerwiegenden Limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
	*not extracted	<ul style="list-style-type: none"> patients who completed treatment in the ICU were analyzed <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients with a 'do not resuscitate' order and those who died while antibiotics were on-going <p>n=157 mean age: 62.1±15.2 yrs Females: 29 % SAPS II: 47.3±15.0 Hospitalization prior to ICU: 84.7 %</p>	vs. PCT-guided algorithm non-adherence (n=81) <ul style="list-style-type: none"> time between the day the antibiotics should have been discontinued according to the PCT value and the day they were actually discontinued was recorded. In addition, the Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) was calculated for all of the days the antibiotics were, or should have been stopped according to the PCT algorithm 	<ul style="list-style-type: none"> 		

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "We found that PCT monitoring is feasible in real life and could be used in patients with VAP as a way to reduce ABT duration without an obvious effect on outcomes. However, our results should be confirmed in a context where there is a strict compliance to current guidelines (i.e. 7-day treatment length), which was not the case in our cohort. Our findings suggest that PCT-guided protocols should be included in antibiotic stewardship programs, especially in the ICU. The overall unsolved issue of adherence to ABT protocols should be addressed in future prospective studies."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische prospektive Kohortenstudie unter Einschluss von 157 Patienten mit einer nicht-invasiv bestätigten beatmungsassoziierten Pneumonie, welche mindestens 48 Stunden auf der ITS beatmet wurden und eine antibiotische Behandlung beendeten. Es wird die Gruppe von Patienten, welche adhärent bzw. nicht-adhärent zu einer PCT-geleitete Therapie nach Leitlinien behandelt wurden. Es werden konfounderadjustierten

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
<p>Ergebnissen zum erneuten Auftreten einer beatmungsbedingten Pneumonie oder Todesfällen (gezählt wird das zuerst auftretende Ereignis), Beatmungszeit und beatmungsfreien Tagen sowie der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation berichtet. Zur Behandlungsdauer mit Antibiotika liegen keine adjustierten Ergebnisse vor. Es konnte allein für die Behandlungsdauer mit Antibiotika ein Vorteil für die Patienten in der Interventionsgruppe gezeigt werden. Die festgestellten hohen methodische Einschränkungen ergeben daraus, dass die Zuordnung zu den Algorithmen nicht-randomisiert erfolgten und deren Gründe nur teilweise ermittelt werden konnten, für die Behandlungsdauer mit Antibiotika liegen keine adjustierten Ergebnisse vor (daher Abwertung des Evidenzgrades).</p>						
Bouadma 2010 (176) NCT00472 667 06/2007 to 05/2008 France	Multi-center RCT effectiveness of an algorithm based on the biomarker procalcitonin to reduce antibiotic exposure	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 years, • expected stay in the ICU for > 3 days, • suspected bacterial infections • hospitalized ≥ 48 hours <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • bone-marrow transplant or chemotherapy-induced • neutropenia • infections for which long-term antibiotic treatment is strongly recommended • poor chance of survival (SAPS II > 65 points at screening) 	Procalcitonin-guided therapy two interventions were used to manage antibiotics: <ul style="list-style-type: none"> • the first used the PCT concentration to decide whether antibiotic treatment should be started; • the second used serial serum PCT concentrations to decide to stop antibiotics. • When antimicrobials were initially withheld, physicians were advised to repeat clinical assessments and PCT measurements 6–12 hrs later to detect a late peak in PCT concentration and 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 28- and 60-day mortality • Number of days without antibiotics at day 28 <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • percentage of patients with relapse or superinfection (days 1–28) • number of days without mechanical ventilation (days 1–28) • SOFA score (days 1, 7, 14, 21, and 28) 	Mortality: non-inferiority of IG shown HR 0.96 (95 %-CI 0.84 to 1.09) <u>Day 28:</u> All patients (n=621): 65 (21.2%) vs. 64 (20.4 %); MD 0.8% (90 %- CI -4.6 to 6.2); OR 0.89 (95 %-CI 0.62 to 1.28) Patients with HAP (n=295): MD 1.4 % (95 %-CI -6.6 to 9.4) <u>Day 60:</u> All patients (n=621): 92 (30.0%) vs. 82 (26.1%); MD 3.8% (90 %-CI -2.1 to 9.7); OR 1.09 (95 %-CI 0.79 to 1.51) Days without antibiotics: All patients (n=621): Higher in IG: 14.3±9.1 vs. 11.6±8.2 days; MD 2.7 days (95 %-CI 1.4 to 4.1) Patients with HAP (n=295): MD 2.3 days (95 %-CI 0.4 to 4.4) Duration of first episode of antibiotic treatment: All patients (n=621): shorter for IG: 6.1±6.0 vs. 9.9±7.1 days; MD -3.8 days (95 %-CI -4.8 to 2.7)	2

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		<ul style="list-style-type: none"> do not-resuscitate orders <p>n=630 Female: 34 % mean age: 61.5±15.1 yrs SAPS II: 47.0±17.6 HAP: 47 % CAP: 53 %</p>	<p>ensure that antibiotics were provided to all patients with true bacterial infections (n=311)</p> <p>vs.</p> <p>control with guideline recommendations, physicians decided about optimal duration of antibiotic treatment (n=319)</p>	<ul style="list-style-type: none"> length of stay in the ICU and hospital days of exposure to each antibiotic per 1000 inpatient days (days 1–28); duration of antibiotic treatment according to infection site percentage of emerging multidrug-resistant bacteria isolated from specimens taken for routine microbiological assessments (days 1–28). 	<p>VAP (n=141): shorter for IG: 7.3±5.3 vs. 9.4±5.7 days; MD -2.1 days (95 %-CI -4.0 to -0.3)</p> <p>Length of stay in ICU from inclusion (days): All patients (n=621): no difference shown: 15.9±16.2 vs. 14.4±14.1; MD 1.5 days (95 %-CI -0.9 to 3.9)</p> <p>Hospital stay from inclusion (days): All patients (n=621): 26.1±19.3 vs. 26.4±18.3 days; MD -0.3 days(95 %-CI -0.3 (95 %-CI -3.2 to 2.7)</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „A procalcitonin-guided strategy to treat suspected bacterial infections in non-surgical patients in intensive care units could reduce antibiotic exposure and selective pressure with no apparent adverse outcomes.“</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 630 kritisch kranken Patienten von der Intensivstation und teilweisen Subgruppenanalysen für 295 Patienten mit nosokomialer Pneumonie und einem Vergleich zwischen einer PCT-geleiteten und einer Standardtherapie, in welcher die Entscheidung zur Antibiotikatherapie durch den behandelnden Arzt getroffen wird. Hinsichtlich der Mortalität konnte sowohl für alle Patienten als auch die Patienten mit nosokomialer Pneumonie die Nicht-Unterlegenheit einer PCT-gesteuerten Therapie gezeigt werden. Es konnte ein Vorteil in der Behandlungsdauer mit Antibiotika gezeigt werden, aber kein Einfluss auf die Behandlungsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation. Es existieren moderate Einschränkungen der methodischen Qualität, da eine Adhärenz zu den PCT-geleiteten Therapieempfehlungen bei mehr als 50 % der Patienten nicht gegeben war, wobei die Ergebnisse in den per-Protokoll Analysen bestätigt wurden. Aufgrund der berichteten Ergebnisse für Patienten mit nosokomialer Pneumonie wurde auf eine Abwertung der Evidenz aufgrund von Indirektheit verzichtet.</p>						
De Jong 2016 (182, 183) NCT01139 489 09/2009 to 07/2013 Nether- land	Multi-center RCT efficacy and safety of PCT-guided antibiotic treatment in patients in a ICUs in a health-care system with a comparatively low use of antibiotics	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Critically ill patients ≥ 18 yrs, admitted to the ICU, who received their first dose of antibiotics no longer than 24 h before inclusion in the study for an assumed or proven infection <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> systemic antibiotics as prophylaxis only, antibiotics solely as part of selective decontamination of the digestive tract, 	PCT-guided group (n=761) Once- a day measurement, in 538 patients (71%) antibiotics were discontinued in the ICU. vs. standard-of-care-group (n=785)	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> consumption of antibiotics duration of antibiotic treatment 28-day and 1-year mortality <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> percentage of patients who had a recurrent infection length of stay in 	Antibiotic consumption: <u>DDD (in the first 28 days):</u> Lower in IG: 7.5 DDD (IQR 4.0 to 12.7) vs. 9.3 DDD (IQR 5.0 to 16.6); MD 2.69 DDD (95 %-CI 1.26 to 4.12) <u>Median duration of treatment:</u> Lower in IG: 5 days (IQR 3 to 9) vs. 7 days (IQR 4 to 11); MD 1.22 (95 %-CI 0.65 to 1.78) <u>Antibiotic-free days (in the first 28 days):</u> 7.0 (IQR 0.0 to 14.5) vs. 5.0 (0 to 13) days; MD 1.31 days (95 %-CI 0.52 to 2.09) Mortality: Benefit with higher survival in IG: HR 1.26 95 %-CI 1.07 to 1.49) <u>28-days-mortality:</u> Lower in IG: 149 (19.6%) vs. 196 (25.0%); MD 5.4% (95 %-CI 1.2 to 9.5) <u>1-year-mortality:</u>	2- aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		<p>prolonged therapy (eg, endocarditis)</p> <ul style="list-style-type: none"> • expected ICU stay < 24 hrs • severe immuno suppression, severe infections and moribund patients <p>n=1575 median age: 65 (IQR 55 to 75 years) Female: 40 % Sepsis or severe sepsis: 81 % Septic shock: 19 % Community acquired: 51 % Hospital acquired: 24 % ICU acquired: 25 % Primary infection pulmonary: 65 %)</p>		<p>hospital and ICU</p> <ul style="list-style-type: none"> • costs of antibiotics, and costs of PCT tests. 	<p>Lower in IG: 265 (34.8 %) vs. 321 (40.9 %); MD 6.1% (95 %-CI 1.2 to 10.9)</p> <p>Costs: Median cumulative costs per patient: Lower in IG: 107 € (IQR 51 to 229) vs. 129 € (IQR 66 to 273); MD 33.6 € (95 %-CI 2.5 to 64.8)</p> <p>Length of stay: no difference shown <u>ICU:</u> 8.5 (IQR 5.0 to 17.0) vs. 9.0 (IQR 4.0 to 17.0); MD -0.21 (95 %-CI -0.92 to 1.60) <u>In-hospital:</u> 22.0 (IQR 13.0 to 39.3) vs. 22.0 (IQR 12.0 to 40.9); MD 0.39 (95 %-CI -2.69 to 3.46)</p>	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, this large and pragmatic study shows that a reduction in antibiotic treatment duration and consumption can be achieved with the addition of a procalcitonin-guided algorithm to aid clinical judgment. This reduction of antibiotic duration was achieved in a setting with an already low background consumption of antibiotics without an increase in mortality."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 1575 kritisch kranken Patienten (Sepsis, septischer Schock) auf der Intensivstation, von denen sich ca. 50 % im Krankenhaus infizierten, wobei die Lunge bei 65 % der Patienten die primäre Infektion war (daher Abwertung aufgrund indirekter Evidenz. Es wird eine PCT-geleitete Therapie mit einer täglichen Messung der PCT-Werte mit einer Standardtherapie ohne

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Messung der PCT-Werte verglichen. Es existieren moderate Einschränkungen der methodischen Qualität, da eine PCT-geleitete Therapie ausschließlich auf der Intensivstation erfolgte und mehr als 30 % der Patienten der Interventionsgruppe vor Ende der Antibiotikatherapie von der Intensivstation entlassen wurden und eine Adhärenz zu den PCT-geleiteten Therapieempfehlungen bei weniger als 50 % der Patienten (v.a. bei instabilen Patienten) nicht gegeben war. Es konnten eine geringere Therapiedauer mit Antibiotika und eine geringere Sterblichkeit in der Interventionsgruppe, jedoch keine Unterschiede in der Behandlungsdauer gezeigt werden. Die Abwertung des Evidenzgrades erfolgte aufgrund der beschriebenen Indirektheit. Es konnte eine geringere Behandlungszeit mit Antibiotika ohne Einfluss auf die Sterblichkeit und Liegedauer gezeigt werden.						
Mazlan 2021 (184) NCT03982 667 Malaysia 06/2019 to 05/2020	Single-center RCT to assess the efficacy of point-of-care (POC) PCT serial measurement in determining the antibiotic treatment duration in patients with VAP	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> age ≥ 18 yrs ICU admission, ventilation for > 48 hrs received the first antibiotic dose at ≤ 24 hrs before inclusion in the trial for an assumed or proven VAP <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> systemic antibiotics as prophylaxis or treatment and not for VAP, antibiotics solely as part of selective decontamination of the digestive tract, prolonged therapy (e.g. endocarditis), 	Point-of care procalcitonin test-guided group 2 mL blood samples were withdrawn from each patient and kept in an ethylene diamine tetraacetic acid bottle. The sample was immediately analysed by the investigator using the Fineware Plus analyser and the results were available after 15 min serial PCT levels were monitored on days 1, 3, 7 and 9 (n=50) vs. standard of care serial CRP levels were monitored in accordance with the physician's decision (n=50)	<u>Primary:</u> duration of antibiotic treatment <u>Secondary:</u> Antibiotic-free days within 28 days Mortality recurrence	antibiotic treatment duration (n=85): lower with PCT: 10.28±2.68 vs. 11.52±3.06 days; MD -1.25 days (95 %- CI -2.48 to -0.01) patients in the control group had a 1.25 higher risk of longer antibiotic treatment (OR 1.25; 95 %-CI 0.01 to 2.48) number of antibiotic-free days alive during the 28 days after VAP onset (n=85): no difference shown: 10.79±7.61 vs. 8.72±6.41 days (p=0.179) Retreatment (n=85): No difference shown: 14 (32.6 %) vs. 17 (40.5 %) Mortality (n=85): No difference shown (p=0.792): 28-days: 12 (27.9 %) vs. 13 (31.0 %) In ICU: 7 (16.3 %) vs. 6 (14.3 %) In-hospital: 12 (14.1 %) vs. 7 (16.7 %)	2- Aufgrund von sehr schwer- wiegenden Studienlimitati- onen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		<ul style="list-style-type: none"> • expected ICU stay of < 24 h, • severe immunosuppression, • severe infections due to non-bacterial causes, • previously enrolled in the study. • No specific antibiotics were allocated <p>n=100 median age : 51.1±16.8 yrs Female: 45.9 % Apache II: 18.6±5.5</p>				
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “ POC PCT provides added value to shorten the antibiotic treatment duration in patients with VAP. The PCT level also demonstrated no significant difference in 28-day mortality when the antibiotic treatment duration was shortened as compared with the conventional 14-day antibiotic therapy.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Monozentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 100 Patienten mit Verdacht auf beatmungsassoziierte Pneumonie und einem Vergleich zwischen einer PCT-geleiteten Therapie und einer konventionellen Behandlung. Es wurden 100 Patienten eingeschlossen und die Daten von 85 Patienten wurden ausgewertet, wobei 7 Patienten ausgeschlossen wurden, welche resistente Bakterien entwickelten (daher Abwertung der Evidenz aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen). Es konnte eine geringere Dauer der antibiotischen Behandlung in der Gruppe mit PCT-geleiteter weiterer Therapie ohne Unterschiede in einer wiederholten Behandlung oder in der Sterblichkeit nachgewiesen werden.</p>						

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
Stolz 2009 (185) ISRCTN61 015974 07/2006 to 12/2008 in USA and Switzerland	Multicenter RCT Efficacy of PCT serum evaluation on antibiotic exposure and clinical outcomes in patients with clinically diagnosed VAP	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> ICU patients ≥ 18 years intubated for mechanical ventilation for ≥ 48 h clinically diagnosed VAP as defined by the ATS guidelines <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> pregnancy received immunosuppressants or long-term corticosteroid therapy severely immunosuppressed, including acquired immunodeficiency syndrome coexisting extrapulmonary infection diagnosed between day 1 and 3 requiring antibiotic therapy for > 3 days n=101 patients	antibiotic discontinuation strategy according to serum PCT concentrations (n=51) <ul style="list-style-type: none"> After 72 h (day 2), daily PCT levels were notified to the attending physician (automatically and/or by personal communication) the physician in charge was advised to classify the patients into four groups, according to the probability of ongoing bacterial infection after day 2, evaluation of PCT levels was performed by comparing daily procalcitonin levels with the immediately previous value vs. antibiotic discontinuation strategy	<u>Primary:</u> number of antibiotic-free days alive assessed 28 days after enrollment in the study <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> number of mechanical ventilation-free days number of ICU-free days alive evolution of the signs and symptoms potentially linked to pulmonary infection, Sa,O₂, Pa,O₂/Fi,O₂ SOFA, ODIN and CPIS scores 	Antibiotic-free days: higher in IG: <u>Within 28 days:</u> 13 (IQR 2–21) vs. 9.5 (IQR 1.5–17) days <u>overall duration:</u> 15 (IQR 10–23) versus 10 (IQR 6–16) days; p=0.038) Antibiotic-agent days: Lower in IG: 1,341 versus 1,077 days Antibiotic discontinuation: at the <u>end of serial procalcitonin measurements</u> (day 10): higher in IG: HR 2.235 (95 %-CI 1.077–4.64) <u>on day 28:</u> higher in IG: HR 1.66 (95 %CI 1.02–2.71) MV-free days alive (days 1-28): no difference shown: 21 (IQR 2-24) vs. 19 (IQR 8.5-22.5) (p=0.456) ICU-free days alive (days 1-28): no difference shown: 10 (IQR 0-18) vs. 8.5 (IQR 0-18) (p=0.526) Length of hospital stay: no difference shown: 26 (IQR 7-21) vs. 26 (IQR 16.6-22.3) (p=0.153) Mortality: no difference shown:	2

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM) GRADE
		age: 53 (IQR 21 to 88) vs. 59 (IQR 18-83) yrs females: 25 % duration of MV before VAP onset: 6 (IQR 3-7) vs. (IQR 4-10) days antimicrobial therapy before VAP: 3 (IQR 0-8) vs. 5 (IQR 1-9.5) days	according to guidelines (n=50) physicians were unaware of PCT throuout the study antibiotic therapy was started at inclusion (day 0), according to the decision of the attending physician, who was unaware of procalcitonin levels	<ul style="list-style-type: none"> length of hospital stay VAP-related clinical deterioration rate overall mortality at 28 days. 	28-days: 8 (16 %) vs. 12 (24 %) In-hospital: 10 (20 %) vs. 14 (28 %=	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „In conclusion, serum procalcitonin reduces antibiotic exposure in critically ill patients treated for VAP.“</p> <p>Schlussfolgerungen der Begutachterin: Multizentrische randomisierte kontrollierte Studie mit einer Randomisierung von 101 auf der Intensivstation behandelter Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie und einem Vergleich zwischen einer PCT-geleiteten und einer leitlinienbasierten Strategie zur Beendigung der Antibiotikatherapie. Es konnte ein Vorteil in der Behandlungsdauer mit Antibiotika gezeigt werden bei vergleichbarer Behandlungsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation und Sterblichkeit gezeigt werden. Es existieren moderate Einschränkungen der methodischen Qualität, da der im voraus geplante sekundäre Endpunkt Adhärenz zur PCT-geleiteten Ausstiegstherapie nicht vollständig berichtet wird. Es wird von acht (16 %) in der PCT-Gruppe behandelten Patienten berichtet, dass diese trotz geringer PCT-Werte und verbesserter CPIS-Scores weiterhin Antibiotika erhielten. Trotz der geringen Fallzahl konnte eine Verringerung der Behandlungsdauer mit Antibiotika in der PCT-Gruppe bei vergleichbaren klinischen Outcomes gezeigt werden.</p> <p>ABT: Antibiotic therapy; CAP: Community acquired pneumonia; CG: Control group; CI: Confidence interval; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; DDD: defined daily dose; HR: hazard ratio; IG: Intervention group; IQR: Interquartile range; HAP: Hospital-acquired pneumonia; ICU: Intensive care unit, MD: Mean difference; n: number of patients; N: number of studies; OR: Odds Ratio; PCT: Procalcitonin; POP: point-of-care; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: risk difference; RR: Relative risk; SAE: Serious adverse event; SD: Standard deviation; VAP: Ventilator-associated pneumonia</p>						

5.6.10. Fragestellung 10

Diagnostische Güte zum Nachweis eines positiven Aspergillenstatus

Es wurden zwei systematische Übersichten mit einer systematischen Suche bis 2018 (Bassetti 2020) und Oktober 2017 (Zhang 2019) identifiziert.

Charakteristika

Die systematischen Übersichten vergleichen die diagnostische Güte verschiedener Teststrategien auf invasive Aspergillen (Bassetti 2020) bzw. einer Teststrategie auf der Basis von Galactomannan (GM) in Kombination mit 1,3 Beta-D-Glucan (BDG) oder LFD (Zhang 2019) bei kritisch kranken erwachsenen Patienten. Die Arbeit von Bassetti 2020 basiert auf den Ergebnissen aus 19 und die Arbeit von Zhang 2019 auf 13 Studien. Während Bassetti 2020 keine Einschränkungen an die Teststrategien definiert, werden aus dieser systematischen Übersicht Studien zu Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder nach Organtransplantation ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu sind die zu untersuchenden Indextests (GM + BDG oder LFD) und Referenztests (IA nach den EORTC/MSG-Kriterien) in Zhang 2019 genauer festgelegt.

Ergebnisse

Beide systematische Übersichten berichten Ergebnisse zur Sensitivität, Spezifität, dem positivem und negativem Likelihood-Ratio (PLR und NLR) und dem diagnostischen Odds Ratio (DOR) mit ihren 95%-Konfidenzintervallen. Diese wurden in Bassetti 2020 aufgrund der großen Heterogenität der Patienten, eingesetzten Test- und Referenzstrategien nicht zusammengefasst. Daher wurden alle Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität und (soweit berichtet) dem positivem und negativem Likelihood-Ratio sowie dem diagnostischen Odds Ratio für die Studien extrahiert, welche entweder nicht-neutropene Patienten, Patienten mit Symptomen einer Pneumonie oder mechanisch beatmete Patienten einschlossen. Im Vergleich zum histologischen Referenztest konnten auf der Basis eines BALF-GM Tests eine Sensitivität und Spezifität von 88 % (95 %-KI 70 bis 98) und 87 % (95 %-KI 74 bis 95) gezeigt werden. Das positive Likelihood-Ratio (PLR) von 6.8 (95 %-KI 3,2 bis 14,5) (> 5) und das negative Likelihood-Ratio (NLR) von 0.1 (95 %-KI 0,0 bis 0,4) ($< 0,2$) deuten auf eine moderate diagnostische Güte hin, eine Aspergillen-Infektion nachzuweisen (PLR) bzw. auszuschließen (NLR).

Zhang 2019 konnte positive Ergebnisse für die Kombination GM plus BDG und GM plus LFD nachweisen. Auf der Basis zweier positiver Ergebnisse kann (bei geringer Sensitivität und NLR) von einem invasiven Aspergillenstatus ausgegangen werden. Für die Kombination zweier positiver Ergebnisse aus GM und BDG ist bei mindestens einem positivem Wert das positive bzw. negative Likelihood-Ratio 5,6 bzw. 0,1. Unter Verwendung der Definition des positiven Likelihood Ratios als Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis einer erkrankten Person (richtig positiv) im Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses bei einer gesunden Person (falsch positiv) ergibt sich folgende Interpretation: Eine erkrankte Person weist damit bei dem ermittelten positiven Likelihood-Ratio (PLR= 5,6) eine auf das 5,6-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für mindestens ein positives und eine auf das 32-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für zwei positive Ergebnissen aus dem GM- und BDG-Test im Vergleich zu einer Person ohne invasive Aspergillen auf. Aufgrund der unzureichenden Sensitivität und NLR von 49 % und 0,49 sollte die Verwendung von mindestens einem positivem test erwogen werden.

Analog beträgt für die Kombination zweier positiver Ergebnisse aus GM und LFD die Spezifität 94 % und das positive Likelihood-Ratio 10.1, so dass auch hier bei zwei positiven Ergebnissen von einer überzeugenden (da $PLR > 10$) und bei einem positiven Wert ($PLR = 5,1$) von einer moderaten Evidenz für das Vorliegen eines Befalls ausgegangen werden. Auch hier müssen die geringe Sensitivität und NLR von 59 % und 0,43 beachtet werden und ggf. das Auftreten von mindestens einem positiven Test mit einer PLR von 5,1 und einer NLR von 0,08 interpretiert werden.

Evidenz

Die zwei identifizierten systematischen Übersichten weisen eine hohe bzw. moderate methodische Qualität auf. Ihr Evidenzgrad wurde aufgrund von Einschränkungen der methodischen Qualität der Primärstudien (Verblindung der Ergebnisse von Index- und Referenztest und Repräsentativität ist nicht sichergestellt) und der Indirektheit der Ergebnisse (da die Ergebnisse sich nur teilweise auf die geplante Patientenpopulation beziehen) auf den Evidenzgrad 2- abgewertet. In Bassetti 2020 wurde der Evidenzgrad zusätzlich aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien auf den Evidenzgrad 3 abgewertet.

Tabelle 56: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (Fragestellung 10)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Index (IG) vs. Referenztest (CG)	Zielgröße(n) zur diagnostischen Güte	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Bassetti 2020 (206) Systematische Übersicht Search from 2003 to 2018	<u>Inclusion Criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> cross-sectional studies, longitudinal (cohort) prospective or retrospective studies, RCTs, single-arm studies, quasi-experimental studies that assessed the diagnostic performance for invasive aspergillosis (IA) in non-hematological, non-solid –organ transplantation critically ill patients of a definition/s and/or laboratory/radiology test/s vs. a reference standard (histology) or a reference definition 	N=19 studies N=3 studies vs. histology Invasive pulmonary aspergillosis (IPA): 36 to 69 % N=9 studies: Galactomannan (GM) in serum bronchoalveolar lavage fluid (BALF) vs. reference IPA: 2 to 44 % N=9 laboratory tests other than GM (i.e., respiratory cultures, (1,3)- β -D - glucan (BDG), Aspergillus lateral-flow	laboratory or radiology test vs. reference standard or histology most used reference definition: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group	diagnostic performance (sensitivity, specificity, PPV, NPV, LR+, LR-, DOR)	<u>Serum GM (0.5 OD) vs. histology:</u> In ICU patients with various predisposing factors, and infiltrates and/or signs/symptoms that could suggest IA (n=72) Sensitivity: 42 % (95 %CI 23 to 63) Specidicity: 93 % (95 %CI 82 to 99 %) PLR:6.5 (95 %-CI 2.0 to 21.2) NLR:0.6 (95 %-CI 0.4 to 0.9) DOR: 10.5 (95 %-CI 2.6 to 42.9) <u>BALF GM (0.5 OD) vs. histology:</u> Sensitivity: 88 % (95 %CI 70 to 98 %) Specidicity: 87 % (95 %CI 74 to 95 %) PLR:6.8 (95 %-CI 3.2 to 14.5) NLR:0.1 (95 %-CI 0.0 to 0.4) DOR: 51.1 (95 %-CI 11.7 to 224) <u>BALF culture and/or direct examination vs. histology:</u> Sensitivity: 58 % (95 %CI 37 to 77) Specidicity: 70 % (95 %CI 54 to 82 %) PLR:1.9 (95 %-CI 1.1 to 3.3) NLR:0.6 (95 %-CI 0.4 to 1.0) DOR: 3.1 (95 %-CI 1.1 to 8.5) <u>Galactoannan (GM) in serum bronchoalveolar lavage fluid (BALF) vs. existing reference definitions:</u> despite the important confounding effect of the heterogeneity of reference definitions, a reduced sensitivity of serum GM	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz und methodischen Einschränkungen der Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Index (IG) vs. Referenztest (CG)	Zielgröße(n) zur diagnostischen Güte	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		<p>device (LFD), and polymerase chain reaction (PCR))</p> <p>N=1 evaluating the diagnostic performance of radiology features</p>	<p>(EORTC/MSG) (revised 2008 version), frequently with additional, heterogeneous modifications or extensions to cover non-hematological populations</p>		<p>compared to BALF GM was shown, <i>only results of patients with pneumonia, MV or non-neutropenic patients were extracted</i></p> <p><u>Serum GM vs. existing definitions as reference in proven/probable IPA:</u> Substantial heterogeneity: in ICU patients with symptoms compatible to pneumonia (n=48): Sensitivity: 60 % (95 %CI 20 to 95 % Specificity: 80 % (95 %CI 67 to 94 %) PLR:3.1 (95 %-CI 1.3 to 6.8) NLR:0.5 (95 %-CI 0.2 to 1.0)</p> <p>In critically ill patients with COPD, respiratory failure, and mechanical ventilation who underwent bronchoscopy (n=34): Sensitivity: 53 % (95 %CI 34 to 73 % Specidicity: 100 % (95 %CI 100 to 100 %)</p> <p>In non-neutropenic patients deemed at risk of IPA (n=496): Sensitivity: 66 % (95 %CI 47 to 81 %) Specificity: 91 % (95 %CI 88 to 94 %) PLR:7.4 (95 %-CI 5.1 to 10.9) NLR:0.4 (95 %-CI 0.2 to 0.6) DOR: 19.7 (95 %-CI 8.9 to 43.7)</p> <p><u>BALF GM vs. existing definitions as reference in proven/probable IPA:</u> In Medical ICU patients with a clinical syndrome compatible with pneumonia (n=48): Sensitivity: 80 % (95 %CI 50 to 100 %) Specificity: 93 % (95 %CI 83 to 100 %) PLR:10.9 (95 %-CI 3.5 to 33.9)</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Index (IG) vs. Referenztest (CG)	Zielgröße(n) zur diagnostischen Güte	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					<p>NLR:0.2 (95 %-CI 0.1 to 0.7)</p> <p>In hematological (43%) and ICU patients (57%) with pneumonia (n=158): Sensitivity: 94 % (95 %CI 71 to 99 %) Specificity: 92 % (95 %CI 86 to 96 %) PLR:12.1 (95 %-CI 6.8 to 21.5) NLR:0.1 (95 %-CI 0.0 to 0.4) DOR: 189.1 (95 %-CI 22.9 to 1563)</p> <p>In critically ill patients with COPD, respiratory failure, and MV who underwent bronchoscopy (n=34): Sensitivity: 73 % (95 %CI 56 to 90 %) Specificity: 53 % (95 %CI 33 to 72 %)</p> <p><u>LRT vs. existing definitions as reference:</u> In critically ill patients with COPD, respiratory failure, and MV who underwent bronchoscopy (n=44) in proven/probable/possible IPA: Sensitivity: 47 % (95 %CI 28 to 66 %) Specificity: 90 % (95 %CI 78 to 100 %)</p> <p><u>Serum BDG vs. existing definitions as reference:</u> In medical ICU patients with a clinical syndrome compatible with pneumonia (n=48) in proven/probable IPA: Sensitivity: 60 to 90 % Specificity: 88 to 49 %</p> <p><u>BALF PCR vs. existing definitions as reference:</u> In hematological (43%) and ICU patients (57%) with pneumonia (n=158) in proven/probable IPA:</p>	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Index (IG) vs. Referenztest (CG)	Zielgröße(n) zur diagnostischen Güte	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					Sensitivity: 88 (95 %-CI 64 to 99) to 94 % (95 %-CI 71 to 100) Specificity: 98 (95 %-CI 94 to 100) to 99 % (95 %-CI 95 to 100) PLR: 41.5 (95 %-CI 13.4 to 128.7) to 66.4 (95 %-CI 16.7 to 264) NLR: 0.1 (95 %-CI 0.0 to 0.4) to 0.1 (95 %-CI (0.1 to 0.4) DOR: 345 (95 %-CI 53 to 2231) to 1112(95 %-CI 95 to 12.959)	
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, sufficient data for evaluating the performance of existing definitions and laboratory tests for the diagnosis of IA in critically ill patients is available only for IPA. With regard to exist- ing definitions, only the AspICU criteria were evaluated against his- tology/autopsy as reference, showing a promising diagnostic performance but based on small samples and applicable only to pa- tients with positive respiratory cultures. Despite a wide hetero- geneity in populations and employed reference, studies on labo- ratory tests consistently indicated a better diagnostic performance of BALF GM than serum GM, and a suboptimal specificity of BALF and serum BDG"</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische narrative Übersicht auf der Grundlage von 19 Studien mit einer Zusammenfassung der Ergebnisse aus diagnostischen Labor- und radiologischen Tests auf invasive Aspergillitis bei nicht-hämatologischen kritisch kranken Patienten ohne Organtransplantation. Es wurden Patienten mit Symptomen einer Lungenentzündung, beatmete Patienten und nicht-neutropene Patienten eingeschlossen, wobei keine Studie alle Einschlusskriterien an die Patienten (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Insgesamt wurden sehr heterogen durchgeführte Studien mit verschiedenen Patientenpopulationen, Index- und Referenztests) eingeschlossen, so dass keine Zusammenfassung der Gütekriterien erfolgte (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz). Studienlimitationen in den Einzelstudien ergeben sich aus den retrospektiv durchgeführten Primärstudien, dem Einschluss von hämatologischen und Patienten nach Organtransplantation, der eingeschränkten Reliabilität der Referenztests sowie fehlenden Informationen zur Verblindung (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen). Zusammenfassend wurde eine geringere Sensitivität eines Serum-GM-Tests im Vergleich zum BALF-GM-Tests festgestellt. Im Vergleich zur Histologie liegen Ergebnisse aus drei Studien vor, bei denen im BALF-GM Test eine Sensitivität und Spezifität von 88 und 87 % erreicht werden konnte.</p>						
Zhang 2019 (201) Systematische Übersicht Search until 10/2017	Inclusion Criteria: • full-text publication on human subjects • the study used the definition criteria of IA proposed by EORTC/MSG as the diagnostic standard, with	N=13 n=1513 Most patients of the included studies were neutropenic adults with hematological malignancy	Galactomannan (GM) and (BDG) or aspergillus-lateral flow device (LFD) assay for invasive aspergillosis (IA) diagnosis vs.	Sensitivity and Specificity positive and negative likelihood ratio (PLR and NLR), diagnostic odds ratio (DOR),	GM and BDG test for proven/probable IA with different cut-off values: • Combining both positive results of GM and BDG assays (GM+BDG) (N=4): Sensitivity 0.49, Specificity 0.98, PLR 31.68, NLR 0.52 and DOR 61.23, but a sensitivity and NLR of only 0.49 and 0.52 with substantial heterogeneity between results ($I^2=84$ and 82 %) • Combining results of the two assays with at least one positive result (GM/BDG) (N=7): sensitivity, specificity, PLR, NLR and DOR were 0.88, 0.84, 5.60, 0.14 and 41.03	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit und methodischen Einschränkungen der Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Index (IG) vs. Referenztest (CG)	Zielgröße(n) zur diagnostischen Güte	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	<p>slight variance permissible;</p> <ul style="list-style-type: none"> the study evaluated the combined performance of GM and BDG or LFD assay for IA diagnosis sufficient published data for two-by-two table if the same population was included in different publications, only the study with the largest dataset was selected <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> reviews, case reports and meeting abstracts insufficient data for two-by-two table sample < 20 patients duplicate publications 	<p>N=3 studies included non-neutropenic patients (n=416) with underlying respiratory diseases or at a high risk of invasive fungal diseases (IFD)</p> <p>prevalence of proven and probable IA: 2.1% to 32.4%, overall average: 21.2%.</p>	<p>IA proposed by EORTC/MSG as the diagnostic standard</p> <p>N=7 evaluated the combined performance of GM and BDG tests with serum or BALF samples</p> <p>N=7 evaluated the combined diagnostic accuracy of GM and LFD tests</p> <p>N=1 simultaneously evaluated the diagnostic properties of GM, BDG and LFD test</p>		<ul style="list-style-type: none"> possibility of having IA was heightened by the factor 3.6 when the two tests had at least one positive result, and declined to 2 % with both negative results <p><u>GM and LFD for proven/probable IA cases (N=7):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> When at least one positivity of GM or LFD (GM/LFD) was defined for the true positive result, the pooled sensitivity, specificity, PLR, NLR and DOR were 0.93, 0.82, 5.11, 0.08 and 62.77, respectively, with substantial heterogeneity ($I^2 = 75$ and 91 %) the test performances were affected by study design, antifungal agents, sample type, sample size and neutropenia. Subgroup analyses based on BAL samples demonstrated that the combination use of GM and LFD assay improved the sensitivity to 0.97, with slightly declined specificity to 0.77 higher sensitivity and specificity for non-neutropenic patients When both positive results of GM and LFD (GM + LFD) were defined for the true positive result, the overall sensitivity obviously reduced to 0.59 while the specificity was significantly improved to 0.94, PLR and NLR increased to 10.12 and 0.43. At least one positive result of GM or LFD increased the probability of proven/probable IA from 12% to 47% both positivity made the probability improved nearly 6-fold (from 12% to 70%), whereas the probability reduced to only 1% when results of the two assays were negative 	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Index (IG) vs. Referenztest (CG)	Zielgröße(n) zur diagnostischen Güte	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> • study did not have patients without IA. 					

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, the present meta-analysis showed that both positive results of GM and BDG assays or LFD were in favor of confirming the existence of IA. And both negative results of GM and LFD were beneficial to rule out the possibility of IA. It is essential to make further investigation about the diagnostic performance of these combined tests for IA with sufficient sample size. Furthermore, further studies should focus on the cost-effectiveness of combining GM assay with BDG test or LFD for patients with different underlying diseases to confirm its position in clinical application. "

Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Grundlage von 13 Studien mit insgesamt 5313 Patienten mit Verdacht auf Aspergillen und untersucht die diagnostische Güte des kombinierten Einsatzes von GM und BDG oder LFD zur Diagnose von Aspergillen. Eingeschlossen wurden sehr unterschiedliche Patientengruppen, der Einfluss der Neutropenie wurde in Subgruppenanalysen untersucht, weder eine Pneumonie noch eine Beatmung wird erwähnt (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Potentielle, die Heterogenität erklärende Faktoren werden untersucht. Limitationen der Primärstudien betreffen vorrangig die Domänen flow- and timing sowie die Patientenselektion, da nicht alle Patienten in die Bewertung der diagnostischen Güte eingeschlossen wurden. Auch die Einschränkungen hinsichtlich der Anwendbarkeit wurden mit hoch bewertet (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).

BALF: bronchoalveolar lavage fluid; BDG: (1,3)- β - D -glucan; CG: Control group; CI: Confidence interval; DOR: diagnostic odds ratio; EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group; GM: Galactomannan; IA: invasive aspergillosis; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; IPA: invasive pulmonary aspergillosis; LFD: lateral flow device; MD: Mean difference; MV: mechanical ventilation; N: number of studies; n: number of patients; NLR: Negative Likelihood Ratio; OD: optical density; OR: Odds Ratio; PCR: polymerase chain reaction; PLR: Positive Likelihood Ratio

Therapeutischer Nutzen bei Patienten mit positivem Aspergillenstatus

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Es wurden zwei systematische Übersichten mit einer systematischen Suche bis 2013 (Panackal 2014) und 2015 (Herbrecht 2018) identifiziert.

Charakteristika

Beide systematischen Übersichten schließen Patienten mit invasivem Aspergillenbefall ein. Ein Vorliegen einer beatmungsassoziierten Pneumonie und das Nicht-Vorliegen einer Neutropenie war in keiner der Übersichtsarbeiten ein Einschlusskriterium. Die vier in Herbrecht 2018 eingeschlossenen randomisierten Studien berichten eine Neutropenie zu Studieneinschluss bei 63 % bis 91 % der Patienten und eine pulmonare Infektion bei 60 bis 86 % der Patienten. Für die Arbeit von Panackal 2014 liegen keine Informationen zur Neutropenie vor, etwa 90 % der Patienten wiesen eine pulmonare Infektion auf.

Herbrecht 2018 vergleicht im Rahmen einer Netzwerkmetaanalyse die Wirksamkeit einer Behandlung mit Isavuconazole mit einer aktiven Vergleichsbehandlung, Panackal 2014 untersucht die Wirksamkeit einer aktiven Therapie mit Triazolen oder Lipid-Amphotericin B und deren Kombination mit Echinocandin.

Ergebnisse

Beide systematischen Übersichten konnten eine Reduktion der Sterblichkeit bei zielgerichteter Therapie eines invasiven Aspergillenbefalls nachweisen.

Herbrecht 2018 konnte eine Reduktion der **Sterblichkeit** einer Behandlung mit Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol (OR 0.32; 95 %KI 0.19 to 0.84), aber keine Unterschiede zwischen Isavuconazol und Standarddosierungen von L-AmB, high-dose L-AmB and Voriconazol zeigen. Die Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen Studienende und dem Ende der 12. Woche nach Studieneinschluss.

Für Patienten mit invasiver Aspergillosis und einer Behandlung mit einer aktiven Therapie mit Triazolen oder Lipid-Amphotericin B konnte durch die Kombinationstherapie ein **verbessertes Überleben** sowohl in der primären Aspergillentherapie (OR 1,36; 95 %-KI 1,02 bis 1,80) als auch in der Salvage-Therapie (OR 1,80; 95 %-KI 1,08 bis 3,01) gezeigt werden (Panackal 2014).

Evidenz

Die zwei identifizierten systematischen Übersichten weisen moderate bzw. geringe methodische Einschränkungen auf und basieren auf randomisierten Studien (Herbrecht 2018) bzw. Interventions- und Beobachtungsstudien (Panackal 2014). Ihr Evidenzgrad wurde aufgrund von Indirektheit (Patienten weisen zum größten Teil eine pulmonare Infektion auf, eine beatmungsassoziierte Pneumonie wird nicht und Neutropenie teilweise berichtet), eine geringe Präzision des gepoolten Effektschätzers, Heterogenität sowie Studienlimitationen in Herbrecht 2018 abgewertet, so dass beide Übersichten mit dem Evidenzgrad 2-bewertet wurden.

Tabelle 57: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Gesamtsterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Herbrecht 2018 (202) Systematische Übersicht Search from 1995 to 2015	<u>Inclusion criteria:</u> RCTs English	N= 4 N= 658 Average age of treatment groups:42-52.2 years Most common underlying disease in treatment groups: hematologic malignancy	Isavuconazole vs. relevant comparators: AmB deoxycholate (AmB-D) or liposomal AmB (L-AmB) or voriconazole	<u>Primary:</u> Mortality Overall response	<u>All-cause mortality:</u> isavuconazole vs. L-AmB 3-5 mg/kg/day: no difference shown: OR 0,84 (95 %-KI 0,22-3,22)* isavuconazole vs. L-AmB 10 mg/kg/ day: no difference shown: OR 0,61 (95 %-KI 0,12-3,03)* isavuconazole vs. voriconazole: lower with isavuconazole: OR 0,37 (95 %-KI 0,18-0,77)* isavuconazole vs. AmB-D: statistically superior: OR 1,38 (95 %-KI 0,43-1,21)*	2 Abwertung aufgrund von fehlender Präzision und Indirektheit
Leenders 1998		Pulmonary infection: 56 vs. 65 % Baseline neutropenia: 94 vs. 88 %	AmB-D 1 mg/kg (n=34) Vs. L-AmB 5 mg/kg (n=32)	<u>Primary:</u> therapeutic response <u>Secondary (selected):</u> Clinical success	<u>Until completion of therapy:</u> Higher with AmB-D 1 mg/kg: 38 vs. 22 % (p=0.03)	
Cornely 2011		Pulmonary infection: 80 vs. 79 % Baseline neutropenia: 63 vs. 63%	L-AmB 3 mg/kg (n=45) Vs. L-AmB 10 mg/kg (n=38)	<u>Primary:</u> Overall response <u>Secondary (selected):</u> survival	<u>Until week 12 (Day 84):</u> No difference shown: 42 vs. 50 % (p=not reported)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Gesamtsterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
Herbrecht 2015		Pulmonary infection: 85 vs. 88% Baseline neutropenia: 50 vs. 49.4 %	Voriconazole 4mg/kg IV or 200mg oral/ twice/day (n=124) Vs. AmB-D 1-1.5 mg/kg (n=113)	<u>Primary:</u> Successful outcome <u>Secondary (selected):</u> Successful response Survival	<u>Until week 12 (Day 84):</u> Lower with Voriconazole: 30 vs. 45% (p=0.01)	
Maertins 2016 (231)		Pulmonary infection: 81 vs. 83% Baseline neutropenia: 63.2 vs. 67.8 %	Isavuconazole 200mg once daily (n=143) Vs. Voriconazole 4mg/kg or 200mg oral twice/ day (n=129)	<u>Primary:</u> All-cause mortality <u>Secondary (selected):</u> All- cause mortality efficacy	<u>Until day 84:</u> No difference shown: 30 vs. 37% (p=not significant)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: " Notwithstanding any limitations, the results of this analysis support the notion that the comparable efficacy of isavuconazole and voriconazole observed in the SECURE trial might be extended to imply superiority of isavuconazole to AmB-D. The results also suggest that isavuconazole is at least as efficacious as L-AmB, although any comparisons with AmB formulations would need to be confirmed in an RCT. Taken together, these findings tend to support the use of isavuconazole as primary therapy for IA and might help to inform clinicians' decisions when considering therapeutic options."

Schlussfolgerung der Begutachterin: Systematische Übersicht mit einer Netzwerkmetaanalyse mit moderaten methodischen Einschränkungen (v.a. fehlende Informationen zum Protokoll und der Auswahl der geeigneten Studien) auf der Grundlage von 4 randomisierten Studien mit insgesamt 658 Patienten mit nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Aspergillen, in welchen zufällig Patienten eine Behandlung mit Isavuconazole oder einem aktiven Vergleichsbehandlung (AmB Deoxycholate, liposomal AmB (L-AmB) oder Voriconazole) zugewiesen wurde. Für den Endpunkt Sterblichkeit konnte ein Vorteil einer Behandlung mit Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol gezeigt werden (OR 0,32; 95 %-KI 0,19 bis 0,84), während keine Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen Isavuconazol und Standarddosis L-AmB, high-dose L-AmB und Voriconazol gezeigt werden konnten. Zu beachten sind die Unklarheiten zur Durchführung der systematischen Übersicht, die geringe Anzahl der eingeschlossenen Studien sowie das Zeitintervall (Veröffentlichungen in den Jahren 1996 bis 2016), in welchem sich Diagnosekriterien geändert haben können (daher Abwertung aufgrund geringer Präzision). Eine Neutropenie wiesen zu Baseline zwischen 63 und 91 % und eine pulmonare Infektion zwischen 60 und 86 % der Patienten auf (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit).

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Gesamtsterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Panackal 2014 (203) Systematische Übersicht CRD 42013004006 Search until 05/2013	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Experimental or observational studies • using mold-active triazoles or a lipid amphotericin B in combination with an echinocandin • for primary / salvage treatment of acute invasive aspergillosis (IA) • Sequential mono/dual therapies in comparative manner permitted • Only proven or probable IA cases (EORTC/ MSG) • enable calculation of 12-week survival • Selection of studies on immunocompromised cases comparing intervention to monotherapy to permit analysis of pooled population <u>Exclusion criteria:</u>	N=16 (initial analysis) N=8 (additional in sensitivity analysis) Average age: 52 years <u>Source population comprising:</u> HSCT patients: N=11 SOT patients: N= 8 Hematological malignancy: N=12 <u>Sites of infection:</u> 89.7 % pulmonary n=1644 (1309 primary, 170 salvage, 165 both) 17.8 % extra pulmonary n= 326 (159 primary, 156 salvage, 11 both) male to female distribution similar among the combination and monotherapy groups	mold-active triazoles or lipid amphotericin B and echinocandin for primary and/or salvage treatment of IA (n=629, of them 520 primary, 127 salvage) vs. non-echinocandin monotherapy (n=1204; of them 973 primary, 231 salvage)) <u>Salvage therapy:</u> receipt of antifungal(s) due to prior antifungal intolerance or refractory disease	<u>Primary:</u> 12-week overall mortality <u>Secondary:</u> Complete and partial response	<u>Primary treatment (N=9, n=1051):</u> Benefit for IG in overall survival: OR: 1.36 (95% CI 1.02–1.80) with moderate heterogeneity between studies ($I^2=49\%$), benefit was not stated by the random effect model (OR 1.25 (95% CI 0.74–2.09) <u>Salvage treatment (N=3, n=308):</u> Benefit for IG in overall survival: OR 1.80, 95% (CI 1.08– 3.01), stated in the sensitivity analysis with a random effects model (OR 1.90; 95 %-CI 1.04 to 3.46) and on the basis of high-quality studies	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Gesamtsterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> • Studies missing comparator and did not include desired combination or missing data to calculate 12 week survival • Multiple studies including same study subjects, only one study selected 					
<p>Zusammenfassende Beurteilung</p> <p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „Combination antifungals for IA demonstrate improved outcomes over monotherapy in the salvage setting. Clinicians should consider this approach in certain situations. We systematically and quantitatively found the use of either a triazole or lipid amphotericin B formulation in combination with an echinocandin to be beneficial in certain salvage settings.”</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Methodisch gute systematische Übersicht auf der Grundlage von 24 Interventions- und Beobachtungsstudien mit insgesamt 1833 Patienten mit Aspergillen, von denen 1493 in einer primären Therapie und 358 in einer Salvage-Therapie behandelt wurden. Für Patienten mit invasiver Aspergillosis und einer Behandlung mit einer aktiven Therapie mit Triazolen oder Lipid-Amphotericin B konnte durch die Kombinationstherapie mit Echinocandin eine Reduktion der Sterblichkeit festgestellt werden. Zu beachten ist eine Indirektheit, da ca. 90 % der Patienten eine pulmonare und 18 % eine extrapulmonare Infektion aufwiesen (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit).</p> <p>*Berechnung auf Grundlage der berichteten logarithmierten Effekte zum Überleben</p> <p>CG: Control group; CI: Confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; IA: acute invasive aspergillosis; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; SOT: Solid organ transplant; VAP: Ventilator-associated pneumonia</p>						

Randomisierte Studien

Es wurden zwei nicht in die bewerteten systematischen Übersichten eingeschlossene randomisierte Studien identifiziert, welche multizentrisch in den Jahren 2003 bis 2004 (Cornely 2007) in Europa und Australien bzw. in den Jahren 2013 bis 2019 in Asien, der pazifischen Region, Europa und Amerika durchgeführt wurden.

Charakteristika

Die Studien schließen immununterdrückte Patienten mit vorrangig hämatologischen Malignitäten und invasiven Mold-Infektionen (Cornely 2007) bzw. Patienten mit Erkrankungen der unteren Atemwege (Maertins 2021) ein. Von diesen wiesen 80 bis 90 % eine primär pulmonare Infektion, 73 % bzw. 47 % zu Studienbeginn eine Neutropenie bzw. eine schwere Neutropenie auf und 58 bzw. 97 % eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillitis. Ziel der Studien war der Nachweis der Überlegenheit einer höheren Dosierung von Liposomal Amphotericin in der initialen Therapie einer Aspergillosis (Cornely 2007) bzw. der Nicht-Unterlegenheit von Posaconazol im Vergleich zu Voriconazol (Maertins 2021).

Ergebnisse

Bei stark immungeschwächten Patienten wurde die Wirksamkeit von 3 mg/kg liposomalem Amphotericin B pro Tag als First-Line-Therapie bei invasiver Aspergillose mit einer Ansprechrate von 50 % und einer Sterblichkeit in den 12 Wochen nach Studieneinschluss von 28 % gezeigt. Die Dosierung von 10 mg/kg/Tag zeigte keinen zusätzlichen Nutzen und erhöhte die Rate der Nephrotoxizität (Cornely 2007).

Posaconazol war Voriconazol bei der Behandlung der invasiven Aspergillose hinsichtlich der Reduktion der Sterblichkeit nicht unterlegen. Beide Behandlungen waren mit einer Sterblichkeit innerhalb von 12 Wochen von 28 bzw. 31 % assoziiert. Posaconazol wurde gut vertragen und war im Vergleich zu Voriconazol mit weniger behandlungsbedingten Nebenwirkungen assoziiert.

Evidenz

Der Evidenzgrad der zwei randomisierten Studien wurde aufgrund von Indirektheit (eine beatmungsassoziierte Pneumonie wird nicht berichtet, mehr als 50 % der Patienten wiesen eine Neutropenie auf), und einer geringen Präzision in Cornely 2007 abgewertet. Daher wurden die randomisierten Studien mit dem Evidenzgrad 2- (Maertins 2021) und 3 (Cornely 2007) bewertet.

Tabelle 58: Evidenztabelle zu Primärstudien zum therapeutischen Nutzen einer zeitnahen adäquaten Therapie mit Antimykotika bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und positivem Aspergillenstatus (Fragestellung 10)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Cornely 2007 (204) Multicenter RCT In Europe and Australia 04/2003 to 10/2004	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients met criteria for proven/probable invasive mold infections (EORTC/ MSG) Diagnosis established within 4 working days of enrollment <u>Exclusion criteria:</u> Patients not fulfilling the criteria for proven/ probable infection	n=201 patients study in 71 sites in 10 countries in Europe and Australia average age: 50.7 (2 to 78) years males: 62 % pulmonary as site of infection: 90 % neutropenia at baseline: 73 %. proven or probable Aspergillus: 97 % Underlying disease: hematological malignancies: 93 %	liposomal amphotericin B (10 mg/kg) (n=94) vs. (3 mg/kg) per day for 14 days (n=107) followed by 3 mg/kg per day	<u>Primary:</u> Favorable response at end of study* <u>Secondary:</u> Survival Safety outcomes *Ergebnisse wurden nicht extrahiert	<u>at the end of study drug treatment:</u> no difference shown: 12 vs. 7 % (RD 4 % (95% CI -0.4 to 12)) <u>at 12 weeks:</u> no difference shown: 41 vs. 28 % (RD 13 % (95% CI -0.2% to 26%)) Kaplan-Meier estimates of time to death were not able to show a difference during the course of the study (p=0.089) <u>survival at 12 weeks for the invasive aspergillosis subsets:</u> 42 vs. 29 %,	3 Abwertung aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "The results of this study establish the effectiveness of liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection—particularly invasive pulmonary aspergillosis—and support use of the standard dosage of 3 mg/kg per day as primary therapy for these infections. No additional efficacy benefit was obtained with a 10 mg/kg per day dosing regimen."						

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
<p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische internationale randomisierte, doppelt verblindete Studie mit moderaten Einschränkungen (v.a. aufgrund fehlender berichteter Informationen) und einem Einschluss von 201 Patienten mit vorrangig hämatologischen Malignitäten, invasiven Mold-Infektionen, von denen 90 % eine primär pulmonare Infektion, 73 % zu Studienbeginn eine Neutropenie (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit) und 97 % eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillitis aufwiesen. Trotz relevanter Unterschiede in der Sterblichkeit nach 12 Wochen (41 vs. 28 %) konnten keine Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen verschiedenen Dosierungen von Liposomal Amphotericin in der initialen Therapie einer Aspergillosis nachgewiesen werden (daher Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision).</p>						
<p>Maertens 2021 (205) Multicenter RCT NCT01782131 in the Asia and Pacific region, Europe, and North and South America 10/2013-09/2019</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • age ≥ 13 years • weight ≥ 40kg and <150 kg, 13-14 years must weigh ≥ 50kg • Use of birth control for females with child-bearing potential for study duration and 30 days after • proven, probable, possible invasive aspergillosis (2008 EORTC/ MSG) • duration of clinical syndrome <30 days • likelihood to upgrade diagnosis to proven/probable within first 7 days of treatment 	<p>ITT population</p> <p>n=575 patients</p> <p>91 study sites in 26 countries</p> <p>average age: 57 years</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60% male • 39 % high risk for IA • 47 % baseline severe neutropenia (<500 neutrophils per mm³) • 7 % proven IA, 51 % probable IA, 28% possible IA • Site of infection: 80 % lung, 16 % multiple sites 	<p>Intravenous or oral</p> <p>Posaconazole 300 mg (twice on day 1; followed by 300mg/ day for days 2-84 vs.</p> <p>Voriconazole 6 mg/kg intravenous or 300mg oral twice on day 1; followed by 4 mg/kg IV or 200 mg oral twice/ day for days 2-84 for 12 weeks or less</p>	<p><u>Primary:</u> Cumulative all-cause mortality up until 42 days</p> <p><u>Secondary:</u> Cumulative all-cause mortality up until 84 days in ITT population</p> <p>Mortality up until 42 and 84 days in FAS population</p> <p>Global clinical response</p>	<p>42-Tages-Mortality: <u>ITT:</u> lower with posaconazole: 15 % vs. 21 % (59 of 287); RD - 5.3% (95 %-CI -11.6 to 1; p<0.0001). <u>FAS:</u> no difference shown: 19 % vs. 19 %; RD 0.3 % (95 %-CI -8.2 to 8.8)</p> <p>84-Tages-Mortality: <u>ITT:</u> no difference shown: 28 % vs. 31 %; RD -2.5 % (95 %-CI -9.9 to 4.9). <u>FAS:</u> no difference shown: 34 % vs. 31 %; RD 3.1 % (95 %-CI, - 6.9 to 13.1)</p> <p>Kaplan-Meier cumulative all-cause mortality until day 114 in ITT and FAS groups were similar in posaconazole and voriconazole (p-values: ITT p=0.77 vs. FAS p=0.28)</p> <p>42-Tages Mortalität Subgroup analyses: (ITT Groups) <u>Age (years):</u> <18: 33% (1 of 3) vs. 0% (0 of 2): RD 33.3% (95% CI, 51.9 to 82) 18–57: 9% (14 of 151) vs. 18% (27 of 151): RD 8.6% (95% CI, -16.6 to -0.9), >57: 22% (29 of 134) vs. 24% (32 of 134): RD -2.2% (95% CI, -12.3 to 7.9) <u>Sex:</u> Male: 12% (21 of 172) vs. 22% (38 of 172): RD -9.9% (95% CI, -17.9 to -1.9), Female: 20% (23 of 116) vs. 18% (21 of 115): RD 1.6% (95% CI, -8.7 to 11.8)</p>	<p>2- Abwertung aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
	<u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Chronic aspergillosis (> 1 month duration) Relapsed/recurrent aspergillosis IA not responding to past anti-fungal therapy Liver dysfunction Cirrhosis Child-Pugh score of C Renal insufficiency Haemodialysis Mucormycosis infection Mould-active antifungal therapy for >96 h before randomisation 	<u>Risk factors:</u> <ul style="list-style-type: none"> 64 % prolonged neutropenia related to fungal disease 22 % allogeneic HSCT 41 % other T-cell immune suppressants 32 % use of corticosteroid 			<u>Risk status:</u> High risk: 18% (20 of 113) vs. 20% (23 of 113): RD -2.7% (95% CI, -13 to 7.7), Not high risk: 14% (24 of 175) vs. 21% (36 of 174): RD -7% (95% CI, -15 to 1) <u>Type of invasive aspergillosis per adjudicator assessment:</u> Proven: 27% (7 of 26) vs. 27% (4 of 15): RD 0.3% (95% CI, -29.6 to 26.5), Probable: 18% (24 of 137) vs. 18% (28 of 156): RD -0.4% (95% CI, -9.2 to 8.5), Possible: 9% (7 of 81) vs. 23% (18 of 79): RD -14.1% (95% CI, -25.7 to -3), Cannot be determined: 14%(6 of 44) vs. 24% (9 of 37): RD -10.7% (95% CI, -28.7 to 6.5) <u>Site of invasive aspergillosis:</u> Lung: 13% (31 of 230) vs. 17% (39 of 230): RD -3.5% (95% CI, -10.1 to 3.1), Multiple sites: 25% (12 of 48) vs. 38% (17 of 45): RD -12.8 (95% CI, -31.1 to 6.2), Sinus: 33% (1 of 3) vs. 29% (2 of 7): RD 4.8% (95% CI, -47.5 to 62.1), Other: 0 of 2 vs. 50% (1 of 2): RD -50% (95% CI, -92.4 to 46.8) <u>Underlying disease:</u> Prolonged neutropenia temporally related to onset of fungal disease: 17% (30 of 179) vs. 25% (47 of 189): RD -8.1% (95% CI, -16.4 to 0.2), Allogeneic HSCT: 22 % (14 of 65) vs. 15%(9 of 59): RD 6.3% (95% CI, -7.8 to 20.1), Treatment with other recognized T-cell immunosuppressant drugs: 16% (20 of 126) vs. 20% (22 of 109): RD -4.3% (95% CI, -14.5 to 5.5), Prolonged use of corticosteroid: 25% (23 of 93) vs. 20% (18 of 89): RD 4.5% (95% CI, -7.8 to 16.7), Inherited severe immunodeficiency: 0 of 2 vs. 100% (1 of 1): RD -100% (95% CI, -100 to 31.5), None of the	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- Ausschlusskriterien	und Charakteristika				
					above: 18% (3 of 17) vs. 6% (1 of 18): RD 12.1% (95% CI, -11.6 to 37) <u>Neutropenia status at baseline, cells per L</u> $<0.5 \times 10^9$: 17% (23 of 132) vs. 25% (34 of 137): RD -7.4% (95% CI, -17.1 to 2.4), $\geq 0.5 \times 10^9$: 14% (20 of 142) vs. 15% (21 of 138): RD -1.1 % (95% CI, -9.6 to 7.3), Unknown: 7% (1 of 14) vs. 33% (4 of 12): RD -26.2% (95% CI, -56.2 to 5.4)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Posaconazole was non-inferior to voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis with regards to all-cause mortality. Posaconazole was well tolerated and was associated with fewer treatment-related adverse events than voriconazole." Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische internationale randomisierte, doppelt verblindete Studie mit geringen Einschränkungen einem Einschluss von 585 Patienten mit Erkrankungen der unteren Atemwege, von denen 80 % eine pulmonare Infektion, 47 % zu Studienbeginn eine schwere Neutropenie (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit) und 7 % /51 % /28 % eine nachgewiesene/wahrscheinliche oder mögliche invasive Aspergillitis aufwiesen (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Es konnte in der primären Analyse für die 575 Patienten in der ITT-Population eine um 5,3 (95 %-KI -11,6 bis -1,0) Prozentpunkte geringere Sterblichkeit unter Posaconazol gezeigt werden, welche weder für die Gruppe der Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillosis (FAS-Population) noch über eine Nachbeobachtungszeit von 84 Tagen bestätigt werden konnte. Der Benefit war dabei für Männer und Patienten mit möglicher Aspergillosis besonders hoch.						
CG: Control group; CI: Confidence interval; EORTC: European organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Full analysis set; HSCT: haematopoietic stem-cell transplantation; IA: Invasive Aspergillosis; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; ITT: Intention-to-treat; MSG: Mycosis Study Group; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz						

5.6.11. Fragestellung 11

Charakteristika

Alle Studien schließen Patienten mit Verdacht auf Pneumonie (Darie 2022, Fartoukh 2023) oder pulmonarer Infektion (Salina 2022) ein. In Darie 2022 und Salina 2022 liegen keine Informationen zur Beatmung vor, während Fartoukh 2023 kritisch kranke, größtenteils beatmete Patienten auf der Intensivstation in die Studie einschließt. Insgesamt 23 % der Studienteilnehmer in Darie 2022 wiesen eine nosokomiale Pneumonie auf und Fartoukh 2023 schloss Patienten mit einer SARS-Cov2 assoziierten Pneumonie, die größtenteils zusätzlichen Sauerstoff erhielten oder beatmet wurden. In Salina 2022 wurden nicht-intubierte Patienten eingeschlossen, 65 % von Ihnen waren hospitalisiert.

Die Ergebnisse der bakteriellen PCR wurden an die behandelnden Ärzte übermittelt, welche anschließend einem vordefinierten Algorithmus folgten (Fartoukh 2023) bzw. selbst die Therapieentscheidungen fällten (Darie 2022, Salina 2022).

Ergebnisse

Darie 2022 konnte eine im Mittel um 34 Stunden kürzere Dauer der Antibiotikatherapie unter PCR (MD 34,1 (95 %-KI 63,2 bis 4,99) feststellen. Für die PCR-Gruppe wird berichtet, dass von 92 antibiotisch behandelten Patienten bei 62 (66 %) eine Indikation zur Änderung des Behandlungsregimes festgestellt wurde und dieses bei 46 Patienten vom behandelnden Arzt angepasst wurde. Von diesen Patienten erfolgte bei 2 Patienten eine Deeskalation, 8 Patienten wurden auf die Intensivstation eingewiesen und 2 verstarben. Von den 15 Patienten, bei denen keine Anpassung des Behandlungsregimes erfolgte wurden 5 auf die Intensivstation überwiesen und 3 verstarben. Zusammenfassend konnte keine Verringerung der Mortalität durch den Einsatz der PCR gezeigt werden. In der PCR-Gruppe verstarben 8 (8 %) der Patienten und in der Kontrollgruppe ohne PCR 11 (10 %).

Sowohl Fartoukh 2022 als auch Salina 2022 konnten mehr bakterielle Koinfektionen in der PCR-Gruppe zeigen, die aber nicht zu einer verkürzten Behandlungszeit mit Antibiotika oder einer Senkung der Sterblichkeit führte. Zu beachten sind die großen Unterschiede in der 30-Tages-Mortalität von 5 % in Salina 2022, 9 % in Darie 2022 und 33.5 % in Fartoukh 2022.

Vergleichende Ergebnisse zurzeit bis zur Therapiedeeskalation (dem 3. geplanten Endpunkt) liegen nicht vor.

Evidenz

Der Evidenzgrad der zwei RCTs wurde aufgrund der beschriebenen Indirektheit der Patienten (HAP und Beatmung) um 1 Kategorie (Darie 2022, Fartoukh 2023) bzw. 2 Kategorien (Salina 2022) abgewertet. Aufgrund der hohen Einschränkungen der methodischen Qualität in Salina 2022 wurde der Evidenzgrad dieser Studie um eine weitere Kategorie abgewertet. Daher wurden die randomisierten Studien mit dem Evidenzgrad 2- (Darie 2022, Fartoukh 2023) und 3- (Salina 2022) bewertet.).

Tabelle 59: Evidenztabelle zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassoziierte Pneumonie (Fragestellung 11)

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
<p>Darie 2022 (232) 2-center RCT Switzerland 05/2017 to 09/2019</p> <p>ISRCTN 95828556</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Patients ≥ 18 years who were admitted to hospital with suspected pneumonia, had a clinical indication for bronchoscopy with BAL were at risk of Gram-negative bacterial infection <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hospital-acquired pneumonia (pneumonia occurring ≥ 48 hrs after hospital admission, community-acquired pneumonia with concomitant risk factors for a Gram-negative od infection 	<p>N=208 65 % males Mean age: 66\pm14 yrs Current/past smoker: 22/48 % HAP: 23 % Receiving antibacterial agents at the time of bronchoscopy: 68 vs. 63%</p>	<p>bronchoscopy with bronchoalveolar lavage after assessment by a respiratory physician, samples were assessed by conventional microbiological culture</p> <p>PCR (n=100) vs. control (n=108)</p> <p>empirical antibiotic therapy as clinically indicated by the treating physician, a recommendation regarding antibiotic therapy was made approximately 5 h after taking the sample.</p>	<p><u>Primary:</u> time (hrs) on inappropriate antibiotic therapy from bronchoscopy to discharge or to 30 days after bronchoscopy of patients (ITT)</p> <p><u>Main criteria</u> for defining <u>appropriateness:</u> microbiological efficacy, spectrum coverage, and duration of therapy.</p> <p>Pathogens detected by multiplex bacterial PCR or culture, or both, were considered relevant for the appropriateness evaluation.</p> <p><u>Inappropriateness:</u> Antibiotic therapy that is inactive based on in vitro susceptibility testing, with known intrinsic resistance, or a</p>	<p><u>Length of antibiotic therapy (hrs):</u> shorter in IG: 127.2 \pm 88.3 vs. 161.3 \pm 124.1; MD 34.1 (95 % CI -63.2 to 5) (p=0.054)</p> <p><u>Length of inappropriate antibiotic therapy (hrs):</u> shorter in IG: 47.1 (95 %-CI 34.7 to 59.5] vs. 85.7 (95 %-CI 78.8 to 95.6) by MD 38.6 hrs (95 % CI 19.5 to 57.7)</p> <p>freedom from inappropriate therapy: higher with IG: HR 3.16 (95 %-CI 2.23 to 4.76) (p < 0.0001)</p> <p><u>Time to clinical stability (days):</u> no difference shown: 2.5 \pm 2.6 vs. 2.4 \pm 3.4; (p=0.60)</p> <p><u>30-day mortality:</u> 8 (8%) vs. 11 (10%), all in-hospital deaths were attributed to a respiratory cause</p> <p><u>Adverse events:</u> 9 (9%) vs. 4 (4%) due to bronchoscopy: 2 (2%) vs. 2 (2%)</p> <p>In IG (with PCR):</p> <ul style="list-style-type: none"> an indication to change the initial antibiotic regimen according to the PCR results occurred for 61 (66%) of 92 patients who received antibiotics The attending physician adjusted antibiotic therapy according to recommendations on the basis of multiplex bacterial PCR results in 46 (75%) of these 61 patients. Of the 15 patients for whom non-adherence to therapy recommendation was observed, 5 were admitted to the intensive care unit and 3 died versus 8 and 2 of those who were adherent to the protocol. 	<p>2- Aufgrund von Indirektheit</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> patients with neutropenia 			spectrum too broad for the identified pathogen <u>Secondary:</u> time to clinical stability length of hospital stay mortality at 30 days adverse events diagnostic performance of the multiplex bacterial PCR	<ul style="list-style-type: none"> In 2 patients in the PCR group, escalation of antibiotic therapy was made on the basis of PCR results 	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, our study shows that the therapeutic management of patients with pneumonia admitted to hospital can be refined using a multiplex bacterial PCR panel of bronchoalveolar lavage fluid. This approach warrants further consideration in future antibiotic stewardship strategies."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: In zwei tertiären Krankenhäusern durchgeführte multizentrische randomisierte unverblindete Studie mit moderaten Einschränkungen der Studienqualität (v.a. aufgrund fehlender Möglichkeit zur Verblindung der behandelnden Ärzte und Informationen zur Verblindung der Patienten und Outcome-Erfasser). Es wurden 208 Patienten mit Pneumonie bei Aufnahme in das Krankenhaus zufällig mit oder ohne Multiplex-PCR untersucht. Die behandelnden Ärzte erhielten nach etwa 5 Stunden eine Behandlungsempfehlung, konnten jedoch diese selbst festlegen. Bei 48 Patienten (23 %) wurde bei Studieneinschluss eine nosokomiale Pneumonie festgestellt, Informationen zur Beatmung werden nicht berichtet (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Es konnte eine geringere Dauer der Antibiotikabehandlung ohne Auswirkungen auf die Zeit bis zur klinischen Stabilität und Sterblichkeit gezeigt werden.</p>						
Fartoukh 2023 Multicenter RCT France 04 to 11/2020 NCT04334850	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> critically ill adult patients aged ≥ 18 years admitted to the ICU with a confirmed SARS-Cov2 pneumonia 	N=194, N=191 included 64.4 % males Age: 64.4 ± 13 yrs Prior/ongoing antibiotics: 83 % Non-invasive/ Invasive mechanical ventilation: 8.9/ 27.4 %	Multiplex PCR and daily PCT measurements using the BioFire FilmArray Pneumonia/ Pneumonia plus (PNplus) Panels (n=93) within the first 7 days of randomization vs.	<u>Primary:</u> antibiotic-free days at day 28 <u>Secondary:</u> cumulative antibiotics duration number of days of antibiotics exposure for all reasons at D28 or death,	<u>Detection of Respiratory bacterial co-infection:</u> 48.4 % vs. 21.4 % <u>Cumulative antibiotics duration:</u> no difference shown: median 11 (IQR 5 to 27) vs. 10 (5 to 22 days); MD 1.0 (-4.3 to 6.3) <u>Number of days of antibiotics exposure:</u> no difference shown: median 9 (IQR 4 to 21) vs. 8(4 to 17) days; MD 1.0 (95 95 CI -2.6 to 4.6) Treated with broad-spectrum antibiotics: 97.8 vs. 94.8 % Treated with narrow-spectrum antibiotics: 63.4 vs. 53.6 %	2- Aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
		High flow nasal oxygen: 45.8 %	control strategy (n=98) in which antibiotic streamlining remained at the discretion of the physicians,	incidence rates of bacterial superinfections at D28 incidence rates of colonization/infection with multidrug resistant bacteria and Clostridioides difficile infections at D28 lengths of ICU and hospital stay mortality rates at D28 and D90 quality of life at D90	<u>number of antibiotic-free days</u> : no difference shown_12.0 (0.0 to 25.0) vs. 14.0 (0.0 to 24.0); MD -2.0, (95 % CI -10.6 to 6.6) <u>Mortality</u> : no difference shown: 33/93 (35.5 %) vs. 30/95 (31.6 %)	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "To summarize, the strategy using a mPCR- and PCT-guided strategy in patients who are critically ill with SARS-CoV-2 pneumonia failed in decreasing antibiotics exposure and clinical outcomes at D28, as compared with a conventional strategy. Despite negative results on overall antibiotics exposure and outcomes at day 28, the intervention may be associated with early antibiotics savings. Further studies are needed to delineate the optimal populations and acute respiratory infections, which may benefit of such a combined strategy."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: Multizentrische randomisierte unverblindete Studie mit moderaten Einschränkungen der Studienqualität (v.a. aufgrund fehlender Möglichkeit zur Verblindung der behandelnden Ärzte, Patienten und Endpunkterfasser). Es wurden 191 kritisch kranke Patienten mit schwerer SARS-CoV-2 - Pneumonie auf der Intensivstation zufällig mit oder ohne Multiplex-PCR untersucht. Anschließend erfolgte eine Anpassung der Antibiotikagabe nach einem festgelegten Algorithmus. Es fehlen Angaben zum Auftreten einer nosokomialen Pneumonie, insgesamt 9/27 % der Patienten wurden nicht-invasiv bzw. invasiv beatmet, 46 % erhielten nasal Sauerstoff (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). Trotz relevanter Unterschiede in der Feststellung von bakteriellen Koinfektionen (v.a. S. aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus species, and Enterobacterales) konnten keine Unterschiede in der Behandlungsdauer mit Antibiotika oder Sterblichkeit festgestellt werden.</p>						
Salina 2022 (234) Quasi-Single-center RCT over 12 months Switzerland	<u>Inclusion criteria:</u> patients > 18 years underwent bronchoscopy with BAL because of suspected pulmonary infection <u>Exclusion criteria:</u>	N=605 mean age: 62±15.5 years males: 58 % hospitalized: 65 %	Conventional microbiology methods and multiplex bacterial PCR (n=420, 2 weeks on) vs.	<u>Primary:</u> the diagnostic yield of multiplex bacterial PCR clinical outcomes (length of hospital stay, antibiotic exposure and number	<u>Pathogen detection rate:</u> 82% (134 out of 163 bacteria detected) versus 56% (91 out of 163 bacteria detected) <u>antibiotic days: no difference shown:</u> median 11 (IQR 7–17) vs. 14 (IQR 7–20) (p=0.362) <u>number of antibiotics prescribed:</u> no difference shown: median 2 (IQR 1–2) vs. 2 (IQR 1–2) (p=0.595),	3- Aufgrund von schwerwiegen der Indirektheit und Studien-limitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse zur Sterblichkeit (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	Patients readmitted with a new episode of suspected pulmonary infection within 14 days of the original infection patients with an unstable psychiatric or psychological condition		control (n=185, 1 week off) results of a multiplex bacterial PCR in the BAL was provided to the treating physician <u>without additional advice regarding antibiotic discontinuation or de-escalation</u>	of antibiotics prescribed) <u>Secondary:</u> differences across subgroups (immunocompromised versus immunocompetent, with and without consolidation) diagnostic performance according to different standard references	<u>30-day mortality:</u> 5 % (30/605) with no differences between groups	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, our study shows that the therapeutic management of patients with pneumonia admitted to hospital can be refined using a multiplex bacterial PCR panel of bronchoalveolar lavage fluid. This approach warrants further consideration in future antibiotic stewardship strategies."</p> <p>Schlussfolgerung der Begutachterin: In einem tertiären Krankenhäusern durchgeführte monozentrische quasi-randomisierte unverblindete Studie, in welchem bakterielle Multiplex-PCR-Untersuchungen nach 2 Wochen von einer 1-wöchigen Pause ohne PCR unterbrochen wurden. Aufgrund eines Durchführungsbias können hohe Einschränkungen der Studienqualität nicht ausgeschlossen werden (v.a. offener Randomisierungszuweisung und fehlender Verblindung der behandelnden Ärzte, Informationen zur Verblindung der Patienten und Endpunkterfasser – daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen). Es wurden 605 nicht-intubierte Patienten mit BAL-Untersuchungen aufgrund des Verdachtes einer pulmonaren Infektion eingeschlossen (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegender Indirektheit). Die behandelnden Ärzte konnten die Antibiotika-Verschreibung selbst festlegen. Informationen zum Auftreten einer nosokomialen Pneumonie oder nicht-invasiven Beatmung werden nicht berichtet. Trotz relevanter Unterschiede in der Feststellung von gesicherten oder wahrscheinlichen bakteriellen Infektionen (37.5 vs. 24 % und 18 vs. 9 %) konnten keine Unterschiede in der Behandlungsdauer mit Antibiotika oder Anzahl der Antibiotika festgestellt werden.</p>						
<p>BAL: bronchoalveolar lavage; CG: Control group; CI: Confidence interval; D: day; HR: Hazard-ratio; ICU: Intensive care unit; IG: Intervention group; IQR: intraquartile range; ITT: Intention-to-treat; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; PCT: procalcitonin; RR: Relatives Risiko</p>						

5.7. Evidenzprofil mit GRADE

5.7.1. Fragestellung 1

Systematische Übersichten

Für die drei kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Liegezeit und Therapiedauer liegen Ergebnisse aus allen 6 systematischen Übersichten vor, wobei das Vertrauen in die Qualität der Evidenz aus allen systematischen Übersichten abgewertet wurde, so dass dieses für alle drei Endpunkte mit niedrig bis sehr niedrig bewertet wurde.

Der häufigste Abwertungsgrund ist das **Design der Primärstudien**, da nur eine systematische Übersichtsarbeit (Davey 2017) ausschließlich randomisierte Studien einschließt und eine zweite systematische Übersicht (Paul 2016) Ergebnisse aus randomisierten Studien getrennt berichtet. Alle weiteren systematischen Übersichten berichten die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, so dass deshalb die Qualität der Evidenz um 2 Kategorien (auf niedrig) abgewertet wurde.

Desweiteren wurden nahezu alle vorliegenden Ergebnisse aufgrund von **schwerwiegender Indirektheit** um 2 Kategorien abgewertet, da Mitarbeiter im Gesundheitswesen randomisiert wurden (Davey 2017, Monmaturapoj 2021) und nur in einer kleinen Anzahl von Studien Patienten mit im Krankenhaus oder während der Beatmung erworbener Pneumonie eingeschlossen wurden. Eine Ausnahme bilden die systematische Übersicht von Ambaras Khan 2018 sowie eine Subgruppenanalyse zur Sterblichkeit in Paul 2016. Weitere Abwertungsgründe (i.d.R. um 1 Kategorie) sind **Studienlimitationen** in der Durchführung der systematischen Übersichten (Kaki 2011), **Inkonsistenz** der Ergebnisse (Ambaras Khan 2018, Kaki 2011, Monmaturapoj 2021, Paul 2016, Schuts 2016) sowie eine **unzureichende Präzision** (Ambaras Khan 2018) der Ergebnisse.

Zusammenfassend zeigten nahezu alle Übersichtsarbeiten keinen Einfluss der untersuchten ABS-Therapien auf die **Sterblichkeit**. Eine Ausnahme bilden mehrere in der Arbeit von Schuts et al. 2016 beschriebene Therapien sowie eine Subgruppenanalyse in Paul 2016, welcher für Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie eine Reduktion der Sterblichkeit einer Deeskalationstherapie zeigen konnte (RR 0,49; 95 %-KI 0,26-0,95). Dieses Ergebnis basiert auf den Ergebnissen von 1414 Patienten in 5 Beobachtungsstudien, wobei zu beachten ist, dass teilweise nicht-adjustierte Ergebnisse in die Analyse eingingen und das Vertrauen in dieses Ergebnis mit gering bewertet wurde. In Schuts 2016 konnte (bei schwerwiegender Indirektheit und teilweise schwerwiegender Inkonsistenz) ein Vorteil einer empirischen Therapie auf Grundlage von Leitlinien (RR 0,65, 95 %-KI 0,54–0,80), einer Deeskalationstherapie (RR 0,44, 95 %-KI 0,30–0,66) sowie einer Antibiotischen Anleitung beschrieben werden. Hier wurde das Vertrauen in die Ergebnisse aufgrund der schwerwiegenden Indirektheit, dem Studiendesign der Primärstudien sowie der teilweise bedeutsamen Inkonsistenz mit sehr gering bewertet.

Eine Reduktion der **Liegezeit im Krankenhaus** konnte in den systematischen Übersichtsarbeiten von Ambaras Khan 2018 (MD -5,96 Tage; 95%KI -8,39 bis -3,52) und Davey 2017 (MD -1,1; 95 %KI -1,5 bis -0,7) gezeigt werden. Das Vertrauen in die Ergebnisse wurde aufgrund des Designs der Primärstudien bzw. der vorliegenden schwerwiegenden Indirektheit mit gering bewertet.

Ergebnisse zur **Therapiedauer** wurden in vier systematischen Übersichten berichtet. Davey et al. 2017 konnten auf der Basis von 14 randomisierten Studien eine um 1,95 Tage geringere antibiotische Therapiedauer aufgrund des Einsatzes von gezielte Interventionen bei

Mitarbeitern im Gesundheitswesen zeigen (MD -1,95; 95 %-KI -2,22 bis -1,67). Aufgrund der schwerwiegenden Indirektheit wurde die Qualität der Evidenz mit greing bewertet.

Tabelle 60: GRADE-Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage systematischer Übersichten (Fragestellung 1)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / MD or RD	Risiko ohne vs. mit ABS (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten	Längste Nachbeobachtung		
Sterblichkeit										
Ambaras Khan 2018	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	n.s.	4 ^b	1384	28/30 days: RR 0,73 (0,42-1,27)	274 vs. 200 (115-348)	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	3 ^b	358	ICU: RR 0,74 (0,53-1,04)	341 vs. 253 (181-355)	⊕⊕○○ Niedrig
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2 ^b	983	Hospital: RR 0,96 (0,74-1,24)	232 vs. 223 (172-288)	⊕⊕○○ Niedrig
Davey 2017	n.s.	n.s.	Sehr hoch ^c	n.s.	n.s.	28	15 827	RD -0,00 (-0.01-0,00)	Keine zusätzlichen Todesfälle	⊕⊕○○ Niedrig
Kaki 2011	hoch ^d	hoch ^e	Sehr hoch ^g	n.s.	n.s.	n.r.	n.r.	Keine Studie konnte Zunahme zeigen	Keine zusätzlichen Todesfälle	⊕○○○ Sehr niedrig
Monmaturapoj 2021	n.s.	hoch ^e	Sehr hoch ^c	n.s.	n.s.	2+17 ^b	n.r.	Keine Studie konnte Zunahme zeigen	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig
Paul 2016	n.s.	n.s.	Sehr hoch ^h	n.s.	n.s.	11 ^b	n.r.	0,64 (0,39-1,06)	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.	n.s.	Sehr hoch ^h	n.s.	n.s.	3	n.r.	1,73 (0,97 -3,06)	n.r.	⊕⊕○○ Niedrig
	n.s.	hoch ^f	n.s.	n.s.	n.s.	5 ^b	1414	0,49 (0,26-0,95)	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig
Schuts 2016	n.s.	hoch ^a	Sehr hoch ^g	n.s.	n.s.	1-40 ^b	n.r.	Ergebnisse werden differenziert für verschiedene Strategien in der	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / MD or RD	Risiko ohne vs. mit ABS (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
								Längste Nachbeobachtung		
								Evidenztabelle berichtet		
Liegezeit										
Ambaras Khan 2018	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	3 ^b	495	ICU: MD: -3,04 (-7,57 – 1,49)	21,1 vs. 18,1 Tage	⊕⊕○○ Niedrig
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	2 ^b	387	Hospital: MD: -5,96 (-8,39-3,52)	25,4 vs. 21,8 Tage	⊕⊕○○ Niedrig
Davey 2017	n.s.	n.s.	Sehr hoch ^c	n.s.	n.s.	15	3834	Hospital: MD: -1,1 (-1,5 -0,7)	12,9 vs. 11,8 Tage	⊕⊕○○ Niedrig
Kaki 2011	hoch ^d	hoch ^e	Sehr hoch ^g	n.s.	n.s.	16	n.r.	9 study reported a longer, but 6 a shorter length of stay	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig
Paul 2016	n.s.	hoch ^f	Sehr hoch ^h	n.s.	n.s.	n.r.	n.r.	No difference shown	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig
Schuts 2016	n.s.	n.s.-hoch ^a	Sehr hoch ^g	n.s.	n.s.	1-40 ^b	n.r.	Ergebnisse werden differenziert für verschiedene Strategien berichtet	n.r.	⊕○○○ Sehr niedrig
Behandlungsdauer										
Ambaras Khan 2018	n.s.	n.s.	n.s.	hoch	n.s.	1 ^b	244	Median: 2 Tage weniger	16 vs. 18 Tage	⊕○○○ Sehr niedrig
Davey 2017	n.s.	n.s.	Sehr hoch ^c	n.s.	n.s.	14	3318	MD: 1,95 Tage weniger (2,22-1,67)	11 vs. 9,1 Tage	⊕⊕○○ Niedrig
Kaki 2011	hoch ^d	hoch ^e	Sehr hoch ^g	n.s.	n.s.	15	n.r.	18 % weniger Tage	16,5 vs. 13 Tage	⊕○○○ Sehr niedrig
Monmaturapoj 2021	n.s.	hoch ^e	Sehr hoch ^c	n.s.	n.s.	3+31 ^b	n.r.	25 Studien zeigten Reduktion		⊕○○○ Sehr niedrig

Systematische Übersicht	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / MD or RD	Risiko ohne vs. mit ABS (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
<p>a: substantielle Unterschiede zwischen Ergebnissen der Einzelstudien (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>b: Evidenz basiert auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>c: Einschluss von Fachkräften im Gesundheitswesen, nur wenige Patienten mit nosokomialer Pneumonie wurden behandelt (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>d: Abstufung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht</p> <p>e: Es wurden keine Metaanalysen gerechnet</p> <p>f: Ergebnisse der Metaanalyse wurden teilweise berichtet, aber nicht gezeigt</p> <p>g: nur wenige Studien schließen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>h: Zusammenfassung von Studien mit verschiedenen Infekten (außerhalb und im Krankenhaus erworbene Pneumonie, Schwere Sepsis in der ITS)</p> <p>n.s. – es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; n.r. nicht berichtet</p>										

Primärstudien

Informationen zur **Sterblichkeit** wurden in 7 RCTs mit Ergebnissen von insgesamt 8394 Patienten für sehr unterschiedliche ABS-Interventionen berichtet. Ausgewertet wurden Informationen zum jeweils längsten berichtete Zeitraum. Diese betreffen Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (Hellyer 2020, Micek 2004), einer im Krankenhaus erworbene Pneumonie (Kim 2012) oder allgemeiner Pneumonie (Paonessa 2019, Trupka 2017), alle Patienten mit Antibiotikatherapie (Rattanaupawam 2018) oder Infektionen (Ridgeway 2021). Bei moderater Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien in der HAP/VAT-Gruppe ($I^2=43\%$) und bei allen Studien ($I^2=57\%$) konnte weder in der Gruppe der Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie (RR 1,11; 95 %-KI 0,80 – 1,53) noch bei allen Patienten (unter Einschluss von Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie) ein Einfluss von ABS-Maßnahmen auf die Sterblichkeit gezeigt werden (siehe Abbildung 17).

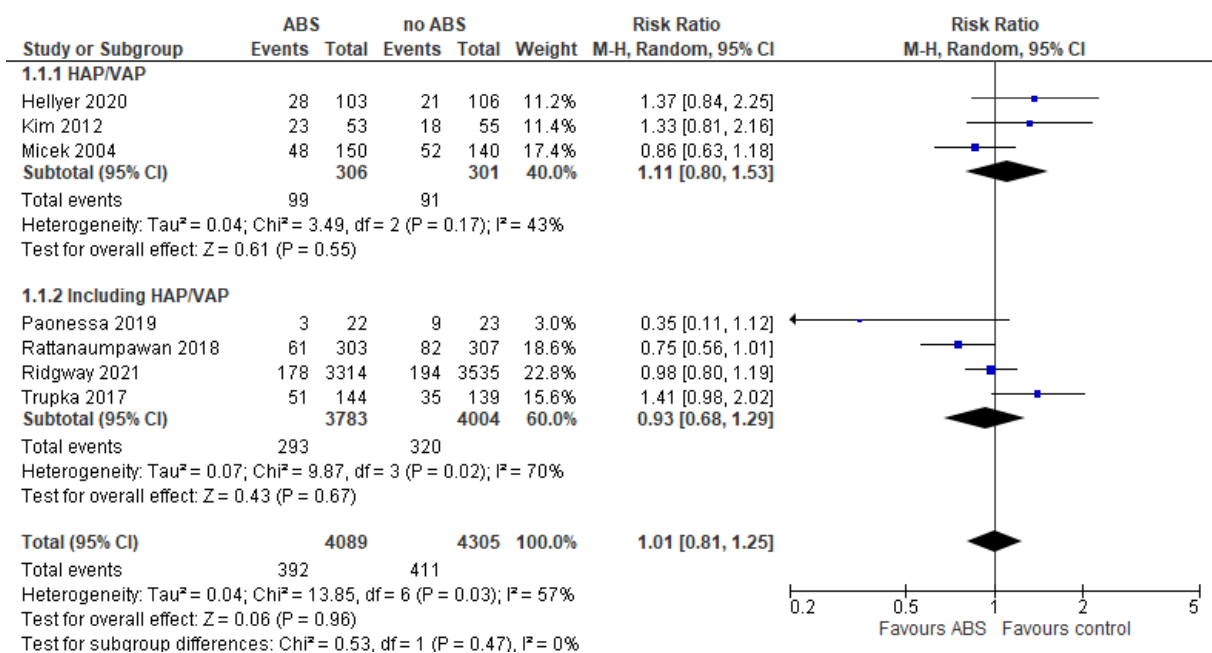


Abbildung 17: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Sterblichkeit

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der methodischen Qualität der Primärstudien aufgrund von Studienlimitationen um eine Kategorie abgewertet, da mehrere Studien ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen. Eine weitere Abwertung erfolgte bei der Auswertung aller Studien aufgrund von Indirektheit. Die die Qualität der Evidenz wurde nach dem GRADE-System zusammenfassend mit moderat bewertet, da die Interpretation des Ergebnisses aller Studien und der Studien von Patienten mit nosokomialer Pneumonie übereinstimmend auf keinen Einfluss der ABS-Interventionen auf die Mortalität schließen

Ergebnisse zur **Liegedauer** liegen für 6 Studien mit Ergebnissen von insgesamt 7794 Patienten vor (Hellyer 2020, Kim 2012, Micek 2004, Paonessa 2019, Ridgeway 2021, Trupka 2017) und wurden für die Beratungszeit (2 Studien), die Zeit auf der ITS (5 Studien) und im Krankenhaus (5 Studien) berichtet. Diese Ergebnisse konnten aber aufgrund der sehr unterschiedlichen verwendeten Maße nicht zusammengefasst werden. Die Qualität der Evidenz wurde zusammengefassten methodischen Qualität der Primärstudien aufgrund von Studienlimitationen um eine Kategorie abgewertet, da mehrere Studien ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen. Eine weitere Abwertung erfolgte aufgrund von unzureichender Präzision, da die meisten Studien eine hohe Variabilität aufwiesen, so dass

unklar bleibt, bei welchen Patienten ein Vorteil der Behandlung mit ABS zu erwarten ist. Die die Qualität der Evidenz wurde nach dem GRADE-System **zusammenfassend mit niedrig bewertet**

Ergebnisse zur **Therapiedauer** liegen für 4 Studien mit Ergebnissen von insgesamt 827 Patienten vor (Hellyer 2020, Micek 2004, Paonessa 2019, Trupka 2017) vor. Berichtet werden die Tage mit Antibiotika (Hellyer 2020, Trupka 2017), die initiale und gesamte Anti-MRSA-Behandlungszeit (Paonessa 2019) und die Anzahl der Patienten, bei denen eine Deesklation erfolgte (Trupka 2017). Diese Ergebnisse konnten aufgrund der sehr unterschiedlichen verwendeten Maße nicht zusammengefasst werden. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der methodischen Qualität der Primärstudien aufgrund von Studienlimitationen abgewertet, da mehrere Studien ein hohes Verzerrungspotential aufwiesen. Eine zusätzliche Abwertung erfolgte aufgrund der hohen Heterogenität der Ergebnisse, wobei eine Studie unter Einschluss von Patienten mit Pneumonie eine relevante Reduktion der initialen als auch 28-Tages-Therapiedauer nachweisen konnte, während die anderen 3 Studien (zwei davon mit nosokomialer Pneumonie) keinen Vorteil der Therapie zeigen konnten. Die die Qualität der Evidenz wurde nach dem GRADE-System zusammenfassend mit niedrig bewertet.

Tabelle 61: GRADE-Evidenzprofil zur Wirksamkeit eines ABS-Programms bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie auf der Grundlage von Primärstudien (Fragestellung 1)

Systematische Übersicht	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / MD or RD	Risiko ohne vs. mit ABS (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten	Längste Nachbeobachtung		
Sterblichkeit										
Alle Studien	hoch ^a	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	7	8394	RR: 1,01 (0,81-1,25)	Kein Unterschied	⊕⊕○○ niedrig
HAP/VAP	hoch ^c	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	3	607	RR: 1,11 (0,80-1,53)		⊕⊕⊕○ Moderat
Liegezeit										
Im Hospital	hoch ^j	n.s.	n.s. ^l	hoch ^k	n.s.	5	7686	HR 0,83 (0,60-1,15) ^d	28 (IQR 12-50) vs. 27 (IQR 16-58) Tage ^d	⊕⊕○○ niedrig
								MD: 0,3 (-3,6 – 4,2) Tage ^f	15,4±15,9 vs. 15,7±18,2 Tage ^f	
									29 (IQR 12-44) vs. 15 (IQR 10-24) Tage ^g	
								MD: -0,04 (-0,27 – 0,19) Tage ^h	4,54 vs. 4,5±4,39 Tage ^h	
									12 (IQR 6-20) vs. 11 (IQR 6-22) Tage ⁱ	
Auf ITS	hoch ^j	n.s.	n.s. ^l	hoch ^k	n.s.	5	935	HR 1,00 (0,73-1,39) ^d	14 (IQR 8-22) vs. 14 (IQR 8-23) Tage ^d	⊕⊕○○ niedrig
									14,1 (IQR 6-19) vs. 21,1 (IQR 6-35) Tage ^e	
								MD: -0,2 (-1,7 – 1,3) Tage ^f	7,0±7,3 vs. 6,8±6,1 Tage ^f	
									8 (IQR 6-26) vs. 6 (IQR 5-14) Tage ^g	
									6 vs. 6 (IQR 3-12) Tage ⁱ	
beatmet	hoch ^j	n.s.	hoch ^m	n.s.	n.s.	2	328		158 vs. 132 (IQR 54-209) Tage ^g	⊕⊕○○ niedrig

Systematische Übersicht	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / MD or RD	Risiko ohne vs. mit ABS (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten	Längste Nachbeobachtung		
Behandlungsdauer										
Tage mit Antibiotika	hoch ^j	hoch ⁿ	n.s. ^l	n.s.	n.s.	4	827	HR 0,90 (0,65-1,25) ^d	10 (IQR 5-15) vs. 11 (IQR 7-15) Tage ^d	⊕⊕○○ niedrig
								MD: -2,0 (-3,2 - -0,8)^e	8,0±5,6 vs. 6,0±4,9 Tage ^f	
									122 (IQR 66-129) vs. 46 (IQR 24-73) Stunden^g	
									7 (IQR 4-9) vs. 7 (IQR 4-8,8) Tage ⁱ	
<p>a: in 2 Studien liegen moderate und in 5 Studien hohe Einschränkungen der methodischen Qualität vor)</p> <p>b: in 5 der 7 Studien wurden auch Patienten mit anderen Indikationen eingeschlossen</p> <p>c: in 1 Studie liegen moderate und in 2 Studien hohe Einschränkungen der methodischen Qualität vor</p> <p>d: aus Hellyer 2020 (214 Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie)</p> <p>e: aus Kim 2012 (109 Patienten mit im Krankenhaus erworbener Pneumonie)</p> <p>f: aus Micek 2004 (290 Patienten mit beatmungsassoziiertes Pneumonie)</p> <p>g: aus Paonessa 2019 (45 Patienten mit Pneumonie)</p> <p>h: aus Ridgeway 2021 (6849 Patienten im Krankenhaus, davon 5,9 % mit Aspiration Pneumonia)</p> <p>i: aus Trupka 2017 (283 Patienten mit Pneumonie)</p> <p>j: Studien weisen moderate bis hohe Einschränkungen der methodischen Qualität auf</p> <p>k: hohe Variabilität in den Ergebnissen der Einzelstudien</p> <p>l: Es liegen Ergebnisse für die zu untersuchende Patientengruppe vor, daher keine Abwertung</p> <p>m: in beiden Studien wurden Patienten mit anderen Indikationen eingeschlossen</p> <p>n: hohe Heterogenität der Ergebnisse– einige Studien zeigen einen Vorteil, andere nicht</p> <p>HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; HR: Hazardratio; MD: mittlere Differenz; n.s. – es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; n.r. nicht berichtet; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAP: beatmungsassoziiertes Pneumonie</p>										

5.7.2. Fragestellung 2

Sterblichkeit

Sowohl die systematische Übersicht (Hagel 2020) als auch die randomisierte Studie (Lyut 2020) konnten eine Reduzierung der Sterblichkeit zeigen. So konnte auf der Grundlage von insgesamt 9 Studien mit 1039 Patienten eine reduzierte Sterblichkeit bei beatmeteten Patienten mit Herpes-Simplex-Viren in den Atemwegen und einer Behandlung mit Aciclovir gezeigt werden. Dies betrifft sowohl die Zeit im Krankenhaus (8 Studien, 831 Patienten) als auch über 30 Tage (3 Studien, 633 Patienten), während die Ergebnisse für die Sterblichkeit auf der Intensivstation (4 Studien, 629 Patienten) auf einen Vorteil für die Patienten der Interventionsgruppe hinweisen, der aber nicht signifikant war. Wenn 1000 beatmete Patienten zusätzlich mit antiviralen Therapien behandelt werden, konnten im Mittel 137 (95 %-KI 97 bis 190) bzw. 103 (95 %-KI 25 bis 169) Todesfälle verhindert werden. Die randomisierte Studie zeigte auf der Basis von Daten von 238 Patienten, dass über einen Zeitraum von 60 Tagen die Sterblichkeit der mit Aciclovir behandelten Patienten im Mittel um 0,39 % (95 %-KI 0,1 bis 63 %) unter denen der Vergleichsgruppe ohne Aciclovir lag. Dieser Unterschied war zum Zeitpunkt von 60 Tagen nach der Randomisierung nicht signifikant. Damit können, wenn 1000 beatmete Patienten mit HSV in den Atemwegen mit Aciclovir behandelt werden im Mittel 110 (95 %-KI -0,4 bis 220) Todesfälle verhindert werden.

Das Vertrauen in die Evidenz basierte auf einer systematischen Übersicht auf der Grundlage von teilweise retrospektiven Kohortenstudien und einer randomisierten Studie, so dass das Vertrauen in die Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns mit niedrig bzw. hoch bewertet wurde. Das Vertrauen in die Ergebnisse wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da die Ergebnisse zum großen Teil auf Patienten ohne im Krankenhaus erworbener Pneumonie basieren und der HSV-Nachweis nicht regular auf der bronchoalveolären Lavage basiert. Für die Ergebnisse zur Sterblichkeit auf der Intensivstation liegt eine substantielle Inkonsistenz der Ergebnisse vor. Da alle Ergebnisse eine Reduktion der Sterblichkeit anzeigen, wurde die Evidenz zusammenfassend mit moderat bewertet, so dass von einer reduzierten Sterblichkeit unter Aciclovir ausgegangen werden kann.

Liegezeit

Ergebnisse zur Liegedauer liegen für eine randomisierte Studie (Lyut 2020) zu Ergebnissen für die Beatmungszeit und die Zeit auf der Intensivstation von insgesamt 238 Patienten vor.

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von Indirektheit abgewertet, da der HSV-Nachweis im oropharyngealen Abstrich erfolgte und bei 47 % der Patienten als Endpunkt (und nicht Einschlusskriterium) eine nosokomiale Pneumonie berichtet wurde. Zusätzlich erfolgte eine weitere Abwertung aufgrund von unzureichender Präzision, da die Beatmungszeit auf der Intensivstation von medianen 20 (IQR 12-41) um 3 Tage auf 17 Tage (IQR 7-23) und die Beatmungszeit von bisher medianen 17 (IQR 7-30) um 4 Tage auf 13 (IQR 7-23) Tage gesenkt werden konnte. Die Qualität der Evidenz wurde nach dem GRADE-System zusammenfassend mit niedrig bewertet.

Tabelle 62: GRADE-Evidenzprofil zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aciclovir bei erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie und HSV-Nachweis in der BAL (Fragestellung 2)

Datenbasis	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / MD or RD	Risiko ohne vs. mit ABS (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Systematische Übersicht	Sehr hoch ^a	n.s.	hoch ^c	n.s.	n.s.	8	831	Im Krankenhaus: RR 0,74 (0,64 to 0,85)	137 (97 bis 190) weniger per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
		n.s.		n.s.		3	633	30-Tage: RR 0,75 (0,59 to 0,94)	103 (25 bis 169) weniger per 1000	
		hoch ^b	hoch ^b	4		629	ITS: 0,73 (0,51 to 1,05)	116 weniger per 1000 (21 mehr bis 210 weniger)		
RCT	n.s.	n.s.	hoch ^d	n.s. ^e	n.s.	1	238	Über 60 Tage: HR 0,61 (95 %CI 0,37 to 0,99) RR:	110 weniger per 1000 (0,4 mehr bis 22 weniger)	⊕⊕⊕○ moderat
Liegezeit										
RCT	n.s.	n.s.	hoch ^d	hoch ^f	n.s.	1	238	ITS: n.b.	Im Median 3 Tage weniger: 20 (IQR 12-41) vs. 17 (IQR 11-31) Tage	⊕⊕○○ niedrig
RCT	n.s.	n.s.	hoch ^d	hoch ^f	n.s.			Beatmung: n.b.	Im Median 4 Tage weniger: 17 (IQR 7-30) vs. 13 (7-23) Tage	⊕⊕○○ niedrig
<p>a: Ergebnisse basieren auf nicht-randomisierten Studien und Poolen der nicht-adjustierten Effektschätzer (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>b: substantielle Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, daraus folgt eine geringe Präzision des Ergebnisses (Abwertung erfolgt insgesamt um 1 Kategorie)</p> <p>c: nur 1 Studie schloss ausschließlich auf Patienten mit HAP ein, der Nachweis des HSV-Virus basiert in mindestens 1 Studie nicht auf der BAL (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>d: Patienten mit mechanischer Beatmung und einem HSC-Nachweis im oropharyngealen Abstrich, bei 47 % der Patienten wird als Endpunkt eine nosokomiale Pneumonie berichtet (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>e: das 95% KI schließt einen sehr kleinen negativen Effekt ein, da das HR einen signifikanten Effekt zeigt, wurde auf eine Abwertung verzichtet</p> <p>f: es konnte kein Unterschied für die Zeit auf der ITS (p=0,19 und die Beatmungszeit (p=0,41) gezeigt werden (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>HAP: im Krankenhaus erworbene Pneumonie; IQR: Intraquartilsrange; ITS: Intenivstation; HR: Hazardratio; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>										

5.7.3. Fragestellung 3

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Eradikationsraten und Behandlungsdauer liegen Ergebnisse aus drei systematischen Übersichten vor. Es konnte mit **moderater Qualität** der Evidenz kein Einfluss auf Sterblichkeit und Behandlungsdauer, aber verbesserte Eradikationsraten unter allgemeinen inhalativen Antibiotikatherapien gezeigt werden. So kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten mit Eradikation von 445 pro 1000 mit mit i.v. Antibiotikatherapie behandelten Patienten auf 645 (95 %-KI 530 bis 783) bei inhalativer Antibiotikatherapie erhöht werden kann (siehe Risiko ohne und mit inhalativer Therapie).

Die Evidenz nach GRADE wurde zusammenfassend mit moderat bewertet, da alle Ergebnisse aus vorliegenden systematischen Übersichten zur Sterblichkeit und Eradikationsrate dieselben Schlussfolgerungen erlauben und daher die höchste vorliegende Qualität der Evidenz (moderat) übernommen wurde. Zusätzlich liegen Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und dem Auftreten von Nebenwirkungen vor. Da diese Endpunkte nicht als kritische Endpunkte geplant waren, gehen sie nicht in die Bewertung der Evidenz für diese Empfehlung ein.

Ergebnisse zur Sterblichkeit, Eradikationsraten und Nebenwirkungen wurden aus drei Arbeiten bewertet, während nur eine systematische Übersicht (Tang 2021) zusätzlich Ergebnisse zur Behandlungsdauer berichtet. Ergebnisse zum klinischen Ansprechen liegen aus allen vier systematischen Übersichten vor, wobei die Ergebnisse einer systematischen Übersicht (Russell 2016) nicht metaanalytisch zusammengefasst wurden.

Der häufigste Abwertungsgrund ist das **Design der Primärstudien**, welche als Beobachtungsstudien durchgeführt wurden. Nur eine systematische Übersicht, welche Ergebnisse zu den geplanten Endpunkten berichtete (Tang 2021) basiert ausschließlich auf randomisierten Interventionsstudien. Alle weiteren systematischen Übersichten fassen die Ergebnisse aus randomisierten Interventionsstudien und Beobachtungsstudien zusammen, so dass deshalb die Qualität der Evidenz um 2 Kategorien (auf niedrig) abgewertet wurde. Weitere Abwertungsgründe basieren auf **Studienlimitationen** aufgrund der hohen methodischen Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten (Xu 2018). Weitere Abwertungsgründe betrafen eine **Inkonsistenz** der Primärstudien aufgrund unterschiedlicher Definition der VAP (Tang 2018), verschiedener Definition des klinischen Ansprechens oder verschiedener Dosierungen von Colistin bzw. Mikroorganismen in den Primärstudien (Valachis 2015) oder die Behandlungseffekte der Primärstudien stark variierten (Tang 2018). Bei sehr breiten Konfidenzintervallen, welche sowohl einen hohen Vorteil in der Interventionsgruppe als auch keinen Unterschied umfassten, erfolgte eine Abwertung aufgrund von **unzureichender Präzision** der Ergebnisse (Valachis 2015, Xu 2018). In einer weiteren Arbeit berichteten die Autoren einen möglichen **Publikationsbias** (Tang 2021) für die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und Behandlungsdauer.

Zusammenfassend zeigten alle Übersichtsarbeiten keinen Einfluss einer allgemeinen inhalativen Antibiotikatherapie auf die **Sterblichkeit**. Dabei existieren spezifische inhalative Therapien (Tobramycin, Colistin), für welche eine geringere Sterblichkeit mit niedriger Qualität der Evidenz gezeigt werden konnte, wobei die sehr geringe Fallzahl von 43 mit Tobramycin behandelten Patienten berücksichtigt werden sollte. Zusätzlich konnte (ebenfalls

mit sehr niedriger Evidenz) eine Senkung der infektionsbedingten Sterblichkeit gezeigt werden.

Im Gegensatz dazu zeigten alle systematischen Übersichten eine **verbesserte Eradikation** und **klinisches Ansprechen** unter inhalativen Therapien. Da die Ergebnisse der systematischen Übersichten für alle drei Endpunkte unabhängig vom Design der Primärstudien dieselbe Aussage zulassen, wird die Qualität der Evidenz zusammenfassend mit moderat bewertet.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen konnte übereinstimmend in allen Arbeiten mit niedriger bis sehr niedriger Evidenz kein Unterschied im Auftreten von Nephrotoxicitäten gezeigt werden, aber eine systematische Übersicht (Tang 2021) berichtet auf der Grundlage von 5 randomisierten Studien ein vermehrtes Auftreten von Bronchospasmus in der Interventionsgruppe mit inhalativen Therapien mit moderater Qualität der Evidenz.

Ein Einfluss auf die **Behandlungsdauer** konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 63: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer zur Wirksamkeit und Sicherheit einer inhalativen Antibiotikatherapie bei Patienten mit ventilator-assoziiertes Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 3)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit inhalativer (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Tang 2021	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	n.s.	9	1059	<i>Alle inhalativen Antibiotika:</i> RR 1,00 (95 %-KI 0,82–1,21)	280 vs. 280 (230–340) per 1000	⊕⊕⊕○ Moderat
Valachis 2015	n.s.	hoch ^b	n.s.	hoch ^c	n.s.	7 ^d	668	<i>Colistin:</i> <i>Gesamtsterblichkeit:</i> OR 0,74 (95 %-KI 0,54–1,01)	465 vs. 344 (251–470) per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
				n.s.		4 ^d	295	<i>Infektionsbedingte Sterblichkeit: 0,58 (95 %-KI 0,34–0,96)</i>	n.b.	
Xu 2018	hoch ^e	n.s.	n.s.	hoch ^c	n.s.	14 ^d	1007 ^h	<i>Alle inhalativen Antibiotika:</i> RR 0,88 (95 %-KI 0,74–1,04)	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig
						3 ^d	507 ^h	<i>Tobramycin (best treatment):</i> RR 0,34 (95 %-KI 0,14–0,70)		
						8 ^d	826 ^h	<i>Colistin:</i> RR 0,86 (95 %-KI 0,68–1,1)		
						3 ^d	602 ^h	<i>Amikacin:</i> RR 1,3 (95 %-KI 0,72–2,4)		
Eradikationsraten										
Tang 2021	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	n.s.	9	1093 ^h	<i>Alle inhalativen Antibiotika:</i> RR 1,45 (95 %-KI 1,19–1,76)	445 vs. 645 (530–783) per 1000	⊕⊕⊕○ Moderat
Valachis 2015	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	n.s.	7 ^d	668 ^h	<i>Colistin:</i> OR 1,61 (95 %-KI 1,11–2,35)	465 vs. 749 (516–1093) per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
Xu 2018	hoch ^e	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	10 ^d	586 ^h	<i>Alle inhalativen Antibiotika:</i> RR 1,42 (95 %-KI 1,22–1,65)	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig
				n.s.		8 ^d	512 ^h	<i>Colistin:</i> RR 1,3 (95 %-KI 1,0–1,6)		
				hoch ^c		3 ^d	345 ⁱ	<i>Amikacin:</i>		

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit inhalativer (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)	
						Studien	Patienten				
Klinisches Ansprechen (nicht geplant)											
Tang 2021	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	hoch ^f	9	975	RR 1,13 (95 %-KI 1,02 to 1,26)	525 vs. 593 (536-662) per 1000	⊕⊕○○ niedrig	
Valachis 2015	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	n.s.	8 ^d	690	Colistin: OR 1,57 (95 %-KI 1,14–2,15)	490 vs. 769 (559-1054)	⊕○○○ Sehr niedrig	
Xu 2018	hoch ^e	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	Alle inhalativen Antibiotika: RR 1,21 (95 %-KI 1,09-1,34)	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig	
				n.s.		3 ^d	524 ^h	Tobramycin (best treatment): RR 1,7 (95 %-KI 1,1–2,7)			
				n.s.		8 ^d	848 ^h	Colistin: RR 1,2 (95 %-KI 1,0-1,4)			
				hoch ^c		3 ^d	611 ^h	Amikacin: RR 0,95 (95 %-KI 0,75-1,2)			
Nebenwirkungen (nicht geplant)											
Tang 2021	n.s.	hoch ^a	n.s.	hoch ^c	n.s.	5	1041	Nierenschädigung: RR 0,87 (95 %-KI 0,62-1,21)	124 vs. 108 (79-150) per 1000	⊕⊕○○ niedrig	
				n.s.			959	Bronchospasmus: RR 2,74 (95 %-KI 1,31-5,73)			17 vs.47 (22-97) per 1000
Valachis 2015	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	n.s.	5 ^d	448	Nephrotoxizität (Colistin): OR 1,18 (95 %-KI 0,76-1,83)	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig	
Xu 2018	hoch ^e	n.s.	n.s.	hoch ^c	n.s.	n.b. ^d	511 ^h	Nephrotoxizität (alle inhalativen Antibiotika): RR 1,00 (95 %-KI 0,72-1,39)	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig	
				hoch ^c			n.b. ^d	461 ^h			Nephrotoxizität (Tobramycin: am besten in der Vermeidung): RR 0,20 (95 %-KI 0,01–3,9)
				hoch ^c			n.b. ^d	276 ^h			Nephrotoxizität (Amikacin): RR 0,27 (95 %-KI 0,04-1,69)
				hoch ^c			n.b. ^d	236 ^h			Nephrotoxizität (Colistin): RR 1,16 (95 %-KI 0,23-5,90))
Behandlungsdauer											

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit inhalativer (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Tang 2021	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	hoch ^f	2	549	<i>Alle inhalativen Antibiotika:</i> n.b.	<i>Mechanische Beatmung:</i> SMD 0.02 (95 %-KI -0.15-0,18)	⊕⊕○○ niedrig
		sehr hoch ^{a,g}					638	<i>Alle inhalativen Antibiotika:</i> n.b.	<i>Aufenthalt auf der ITS:</i> SMD -0.02 (95 %-KI -0.17-0,14)	⊕○○○ Sehr niedrig

a: verschiedene Diagnosekriterien für eine VAP in den Primärstudien (Abwertung um 1 Kategorie)
b: verschiedene Dosierungen von Colistin und verursachende Mikroorganismen in den Primärstudien (Abwertung um 1 Kategorie)
c: das 95%KI des Behandlungseffektes schließt sowohl einen relevanten positiven Effekt als einen negativen Effekt ein (Abwertung um 1 Kategorie)
d: Evidenz basiert auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien (Abwertung um 2 Kategorien)
e: hohe Einschränkungen in der Qualität der systematischen Übersichtsarbeit (v.a. keine Beschreibungen der doppelten Auswahl von Studien und Extraktion von Informationen, fehlende Details in der Bewertung von Studienlimitationen, fehlende Informationen zum Umgang mit Konfounding) (Abwertung um 1 Kategorie)
f: Publikationsbias kann aufgrund der Asymmetrie des Funnel-Plots und der geringen Anzahl von Studien nicht ausgeschlossen werden
g: moderate Heterogenität der Behandlungseffekte der Einzelstudien (Abwertung um 1 weitere Kategorie)
h: für die Endpunkte Sterblichkeit, Eradikationsrate, Klinisches Ansprechen und Nephrotoxizität liegen Ergebnisse von 464, 271, 476 und 231 Patienten aus den Kontrollgruppen vor
ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte mittlere Differenz;

5.7.4. Fragestellung 4

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Für die drei kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Therapieversagen und Behandlungsdauer liegen Ergebnisse aus allen acht systematischen Übersichten vor, wobei das Vertrauen in die Qualität der Evidenz aus allen systematischen Übersichten abgewertet wurde, so dass dieses für die **Evidenz zusammenfassend mit sehr niedrig bewertet** wurde. Dabei wurden Ergebnisse zur Sterblichkeit in allen acht Arbeiten berichtet, während Ergebnisse zum Therapieversagen in zwei systematischen Übersichten (Paul 2014, Zusman 2017) und Ergebnisse zur Behandlungsdauer in einer systematischen Übersicht (Sjovall 2017) berichtet wurden. Es existieren spezifische Kombinationstherapien und Patientengruppen, für welche eine geringere Sterblichkeit aufgrund spezifischer Kombinationstherapien mit niedriger Qualität der Evidenz gezeigt werden konnte.

Der häufigste Abwertungsgrund ist das **Design der Primärstudien**, welche als Beobachtungsstudien durchgeführt wurden. Nur zwei systematische Übersichten (Paul 2018, Sjovall 2017) basieren ausschließlich auf randomisierten Interventionsstudien und in einer weiteren systematischen Übersicht (Zusman 2017) werden Ergebnisse aus randomisierten Studien getrennt berichtet. Alle weiteren systematischen Übersichten berichten die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien, so dass deshalb die Qualität der Evidenz um 2 Kategorien (auf niedrig) abgewertet wurde.

Weitere Abwertungsgründe basieren auf **Studienlimitationen** aufgrund der hohen methodischen Einschränkungen der Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten (Vardakas 2018, Kumar 2010) bzw. Primärstudien (Paul 2014, Sjovall 2017, Zusman 2017). Weitere Abwertungsgründe betrafen eine **Inkonsistenz** der Ergebnisse, wenn die Ergebnisse von Subgruppen oder Einzelstudien relevant vom Gesamtergebnis abweichen. Subgruppenauswertungen mit verschiedenen Mortalitätsrisiken der Patienten (Kumar 2010, Paul 2014) und verschiedenen Kombinationstherapien (Onorato 2022, Paul 2014, Vardakas 2018, Zusman 2017) werden berichtet. Weitere Abwertungsgründe betreffen eine **unzureichende Präzision** der Ergebnisse (Sjovall 2017, Zusman 2017), wenn aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen oder Patienten ein positiver Effekt nicht gezeigt werden konnte. In zwei Arbeiten berichteten die Autoren einen möglichen **Publikationsbias** (Paul 2014, Sjovall 2017).

Eine Abstufung aufgrund von **Indirektheit** erfolgte nicht, obwohl nur eine der Arbeiten ausschließlich Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschloss (Bai 2018). Drei weitere Arbeiten basieren auf Ergebnissen von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (Kumar 2010, Paul 2018, Sjovall 2017), der weitere Übersichten untersuchten Patienten mit einer Infektion mit verschiedenen gram-negativen Bakterien (Schmid 2019, Vardakas 2018, Zusman 2017) und eine letzte Arbeit schloss Patienten mit Bakteriämie oder nosokomialer bzw. beatmungsassoziierter Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* (Onorato 2022) ein.

Zusammenfassend zeigten nahezu alle Übersichtsarbeiten keinen Einfluss einer Kombinationstherapie-Therapien auf die **Sterblichkeit**. Ausschließlich die Arbeit von Schmid 2019 konnte in der gemeinsamen Auswertung von 45 Fallserien und Kohortenstudien bei Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae eine geringere Mortalität unter der Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren Antibiotika feststellen, welche vorrangig auf den Ergebnissen zu Carbapenemase-produzierenden Enterobacteriaceae basiert. Diese

Ergebnisse konnten die Autoren auf der Grundlage von Studiendesigns mit höherer Evidenz (randomisierte Studien und Fall-Kontrollstudien) nicht bestätigen. Zusätzlich wurde konnten Subgruppenanalysen eine Sterblichkeitsreduktion unter Kombinationstherapie für Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko in Kumar 2010 sowie spezifische, in den Arbeiten von Bai 2018, Paul 2014, Vardakas 2018 und Zusman 2017 untersuchten Kombinationstherapien zeigen. Alle positiven Therapieeffekte wurden fett hervorgehoben.

Ein Einfluss auf das **Therapieversagen** oder die **Behandlungsdauer** konnte nicht gezeigt werden.

Tabelle 64: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 4)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit KT (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Bai 2018	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	n.s.	5 ^b	325	<i>Tigecyclin-basierte KT:</i> OR 0,44 (0,28-0,71)	581 vs. 363 per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
Kumar 2010 ^c	hoch ^d	hoch ^a	hoch ^{e,f}	n.s.	n.s.	50 ^b	8204	OR 0,86 (0,73-1,03)	203 vs. 212 per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
		n.s.				n.b. ^b	2292	OR 1,53 (1,16 – 2,03)	<i>Geringes Risiko (<15 %):</i> 88 vs. 134 per 1000	
		n.s.				n.b. ^b		OR 1,05 (0,81 – 1,34)	<i>Moderates Risiko (15-25 %):</i> 182 vs. 189 per 1000	
						n.b. ^b		OR 0,54 (0,45-0,66)	<i>Hohes Risiko (>25 %):</i> 409 vs. 316 per 1000	
Onorato 2022	n.s.	n.s.	n.s. ^g	n.s.	n.s.	14 ^b	1689	<i>Beta-lactam-basierte KT:</i> RR 0,94 (0,77-11.16)	251 vs. 236 (216-326) per 1000	⊕⊕○○ Niedrig
						19 ^b	3807	<i>Beta-lactam-basierte KT:</i> RR 1,05 (0,78-1,16)	209 vs. 219 (163-242) per 1000	
Paul 2014	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^e	n.s.	hoch ^j	13	1431	<i>KT auf der Basis von Beta-Lactamen (dieselben wie in KG):</i> RR 0,83 (0,73-0,93)	<i>Geringes Risiko:</i> 112 vs. 109 (82-145) per 1000	⊕⊕○○ Niedrig
									<i>Hohes Risiko:</i> 300 vs. 291 (219-390) per 1000	
						31	4146	<i>KT auf der Basis von Beta-Lactamen : (unterschiedlich von KG):</i> RR 0,85 (0,71-1,01)	<i>Geringes Risiko:</i> 113 vs. 96 (80-114) per 1000	⊕⊕○○ Niedrig
								<i>Hohes Risiko:</i> 300 vs. 255 (213-303) per 1000		
Schmid 2018	n.s.	hoch ^a	n.s. ^h	n.s.	n.s.	53 ^b	2105	RR 0,83 (0,73-0,93)	567 vs. 470 (414-527) per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
Sjovall 2017	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^e	hoch	hoch ^j	10	2267	RR 1,11 (0,95-1,29)	232 vs. 236 (220-299) per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
Vardakas 2018	hoch ^d	hoch ^a	n.s. ^h	n.s.	n.s.	32 ^b	2328	<i>Colistin-basierte KT:</i> RR 0,91 (0,82 – 1,02)	447 vs. 407 (367-456) per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
		n.s.				9 ^b	751	<i>High-dose Colistin KT:</i>	563 vs.450 (388-524) per 1000	⊕⊕○○

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit KT (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
								RR 0,80 (0,69 – 0,93)		Niedrig
		n.s.				8 ^b	926	Low-dose Colistin KT: RR 1,04 (0,86 -1,25)	415 vs. 432 (357-519) per 1000	⊕⊕○○ Niedrig
Zusman 2017	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^h	n.s.	n.s.	7 ^b	537	Polymyxin+Carbapenem KT: OR 0,63 (0,42 – 0,97)	342 vs. 311 per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
		n.s.		hoch		3	284	Colistin+Rifampicin KT: OR 0,68 (0,31 – 1,51)	n.b.	⊕⊕○○ Niedrig
		hoch ^a		n.s.		11 ^b	585	Polymyxin+Aminoglycoside oder Tigecycline oder Fosfomycin KT: OR 0,64 (0,43 - 0,94)	395 vs. 336 per 1000	⊕○○○ Sehr niedrig
Therapieversagen										
Paul 2014	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^e	n.s.	n.s.	20	1870	KT auf der Basis von Beta-Lactamen (dieselben wie in KG): RR 1,11 (0,95-1,29)	232 vs. 258 (221-399) per 1000	⊕⊕⊕○ Moderat
						46	4933	KT auf der Basis von Beta-Lactamen: (unterschiedlich von KG): RR 0,85 (0,71-1,01)	227 vs. 170 (152-190) per 1000	⊕⊕⊕○ Niedrig
Zusman 2017	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^h	n.s.	n.s.	3 ^b	369	Polymyxin+Carbapenem basierte KT: OR 1,05 (0,58 – 1,92)	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig
Behandlungsdauer										
Sjovall 2017	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^e	hoch	n.s.	1	140	Beatmungsdauer: MD 0,50 (-3,44 – 4,44) Tage	Unter KT 0,5 Tage länger (3,4 geringer bis 4,4 länger)	⊕⊕○○ Niedrig
	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^e	hoch	n.s.	3	546	ITS-Dauer: MD -0,34(-3,75 - 3,08) Tage	Unter KT 0,34 Tage geringer (3,75 geringer bis 3,08 länger)	⊕⊕○○ Niedrig
	hoch ⁱ	n.s.	n.s. ^e	hoch	n.s.	1	140	Liegezeit: MD 1,60 (-5,29 - 8,49) Tage	Unter KT 1,6 Tage höher (5,3 geringer bis 8,5 länger)	⊕⊕○○ Niedrig
a: es wurden relevante Unterschiede zwischen dem Gesamtergebnis und den Ergebnissen in Subgruppenanalysen identifiziert (Abwertung um 1 Kategorie)										
b: Evidenz basiert auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien (Abwertung um 2 Kategorien)										
c: bei fehlenden Informationen zur Sterblichkeit wurden Informationen zum klinischen Therapieversagen genutzt										

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit KT (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
<p>d: Abstufung aufgrund der Qualität der systematischen Übersicht (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>e: Einschluss von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (keine Abwertung da Einschlusskriterien für Patienten für diese Fragestellung erweitert wurden)</p> <p>f: es konnte ein Überlebensvorteil in einer von vielen Subgruppenanalysen für Patienten mit einem hohen Sterberisiko (> 25 %) festgestellt werden (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>g: Einschluss von Patienten mit Bakteriämie oder nosokomialer bzw. beatmungsassoziierter Pneumonie durch Pseudomonas aeruginosa (keine Abwertung da Einschlusskriterien für Patienten für diese Fragestellung erweitert wurden)</p> <p>h: Einschluss von Patienten mit verschiedenen gram-negativen Bakterien (keine Abwertung da Einschlusskriterien für Patienten für diese Fragestellung erweitert wurden)</p> <p>i: Schwerwiegende Studienlimitationen in den Primärstudien (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>j: Publikationsbias kann aufgrund des fehlenden Vorliegens kleiner Studien mit einem Überlebensvorteil der Kombinationstherapien nicht ausgeschlossen werden</p> <p>k: Wirksamkeit bei Gabe von hochdosiertem Colistin konnte gezeigt werden (daher keine Abwertung aufkonnte)</p> <p>ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; KT: Kombinationstherapie; MD: Mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>										

Primärstudien

Die zusätzlich eingeschlossene randomisierte Studie (Paul 2018) berichtete Ergebnisse zur Sterblichkeit über insgesamt 28 Tage ohne Unterschiede zwischen der Behandlungsgruppe mit Kombinations- (Colistin plus Meropenem) und Monotherapie (Colistin) feststellen zu können. Für die eingeschlossenen Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion mit Carbapenem-resistenten Bakterien konnte weder für die Sterblichkeit, das Therapieversagen (nach 14 Tagen) noch die Behandlungsdauer (Beatmung, Intensivstation, Liegezeit im Krankenhaus) ein Vorteil der Kombinationstherapie gezeigt werden. Die Qualität der Evidenz wurde mit **moderat** bewertet. Die Abwertung basiert auf der unzureichenden Präzision der Ergebnisse, da von einem deutlich höheren erwarteten als beobachteten Therapieeffekt (15% vs. 5,7%; RR 0,93; 95 %-KI 0,83 bis 1,03) auf das Therapieversagen durch die Kombinationstherapie ausgegangen wurde.

Daher konnte auch in dieser Randomisierten Studie kein Vorteil einer Kombinationstherapie in der Behandlung von Patienten mit nosokomialer Pneumonie gezeigt werden.

Tabelle 65: GRADE-Evidenzprofil zu zusätzlicher Evidenz aus Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer initialen empirischen Kombinationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 4)

Systematische Übersicht	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der Patienten	Relatives Risiko RR (95 %-KI)	Risiko ohne vs. mit KT (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
							Längste Nachbeobachtung		
Sterblichkeit									
1 RCT	n.s.	-	n.s ^a	hoch ^b	n.s.	406	14-Tages-Mortalität: RR 1,04 (0,79-1,37)	430 vs. 447 (340-589)	⊕⊕⊕○ moderat
							28-Tages-Mortalität: RR 1,03 (0,84-1,28)	320 vs. 330 (260-410)	
Therapieversagen									
1 RCT	n.s.	-	n.s ^a	hoch ^b	n.s.	406	14 Tage: RR 0,93 (0,83-1,03)	790 vs. 735 (656-814)	⊕⊕⊕○ moderat
Behandlungsdauer									
1 RCT	n.s.	-	n.s ^a	hoch ^b	n.s.	225 ^c	Mediane Zeit mit Beatmung: 4 (0-16) vs. 6 (0-22) Tage	2 Tage weniger mit KT	⊕⊕⊕○ moderat
						107 ^d	Mediane Zeit auf ITS: 22 (13-28) vs. 17 (18-28) Tage	5 Tage länger mit KT	
						96 ^e	Mediane Zeit im Krankenhaus: 15 (11-20) vs. 15 (10,5 vs. 20,5) Tage	Kein Unterschied	
<p>a: Einschluss von Patienten mit einer schwerwiegenden Infektion mit Carbapenem-resistenten Bakterien (keine Abwertung da Einschlusskriterien für Patienten für diese Fragestellung erweitert wurden)</p> <p>b: in der Fallzahlplanung wurde von einer besserern Prognose der Patienten und einem höheren Behandlungsvorteil ausgegangen</p> <p>c: Patienten mit Beatmung</p> <p>d: lebend von der IST entlassene Patienten</p> <p>e: lebend aus dem Krankenhaus entlassene Patienten</p> <p>ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; KT: Kombinationstherapie; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko</p>									

5.7.5. Fragestellung 5

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Rekurrente Infektionen und Behandlungsdauer liegen Ergebnisse aus drei systematischen Übersichten vor. Es konnte mit **sehr niedriger Qualität** der Evidenz eine teilweise verringerte Sterblichkeit und Behandlungsdauer, aber kein Einfluss auf das Auftreten rekurrenter Infektionen unter Deeskalationstherapie gezeigt werden. So konnte in der systematischen Übersichtsarbeit von Ohji et al. 2016 gezeigt werden, dass die Anzahl der auf der im Krankenhaus verstorbenen Patienten, welcher auf der Intensivstation mit nosokomialer Pneumonie infiziert wurden, von 317 pro 1000 ohne Deeskalation auf 108 (95 %-KI 54 bis 216) mit Deeskalationstherapie gesenkt werden kann (siehe Risiko ohne und mit Deeskalation).

Die Evidenz nach GRADE wurde zusammenfassend mit sehr niedrig bewertet, da alle Ergebnisse auf systematischen Übersichten auf der Grundlage von Beobachtungsstudien ohne vollständige Konfounderadjustierung basieren, so dass ein Selektionsbias in der Auswahl der Patienten, bei denen eine Deeskalation erfolgte nicht auszuschließen ist, welche in der Berechnung der Effektschätzer nicht berücksichtigt wurde.

Ergebnisse zur Sterblichkeit, dem Auftreten von rekurrenten Infektionen und der Behandlungsdauer wurden aus drei Übersichten bewertet und basieren auf den Ergebnissen aus bis zu 5 verschiedenen nichtrandomisierten Kohortenstudien mit Einschluss von bis zu 1384 Patienten mit auf der Intensivstation erworbener Pneumonie (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016), im Krankenhaus erworbener Pneumonie (Ohji 2016), beatmungsassoziierter Pneumonie (Ohji 2016, Paul 2016).

Der häufigste Abwertungsgrund ist das **Design der Primärstudien**, welche als Beobachtungsstudien durchgeführt wurden (Abwertung der Qualität der Evidenz um 2 Kategorien). Alle beschriebenen Effektschätzer (relativen Risiken und Odds Ratios) basieren teilweise auf Studien ohne Konfounderadjustierung, so dass deshalb die Qualität der Evidenz um zwei Kategorien (auf niedrig) abgewertet wurde.

Weitere Abwertungsgründe basieren auf **Studienlimitationen** aufgrund der hohen methodischen Einschränkungen der Berichtsqualität der systematischen Übersichtsarbeiten (Ohji 2016, Paul 2016 2018). Weitere Abwertungsgründe betrafen eine **Inkonsistenz** der Ergebnisse der Primärstudien (Ohji 2016, Ambaras Khan 2016). Bei sehr breiten Konfidenzintervallen, welche sowohl einen hohen Vorteil in der Interventionsgruppe als auch keinen Unterschied umfassten, erfolgte eine Abwertung aufgrund von **unzureichender Präzision** der Ergebnisse (Ambaras Khan 2018, Ohji 2016).

Aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz erfolgte eine zusätzliche Auswertung und Qualität der Evidenz auf der Basis aller konfounderadjustierten Primärstudien.

Tabelle 66: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 5)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit Deeskalation (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Ambaras Khan 2018	n.s.	n.s.	n.s. ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	1 ^c	n.b.	15 Tage: 0,16 (0,05-0,51)^g	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig
						3 ^c	358	ITS: 0,74 (0,53-1,04) ^g	341 vs. 252 (181-355)	
						4 ^c	1384	28-30 Tage: 0,73 (0,42-1,27) ^g	274 vs. 200 (115-348)	
						2 ^c		Im Krankenhaus: 0,96 (0,74-1,24)	n.b.	
Ohji 2016	schwerwiegend ^d	Schwerwiegend ^e	n.s.	Schwerwiegend ^b	n.s.	2 ^c	168	Im Krankenhaus: HAP: OR 0,75 (0,4 - 3,96) ^g	305 vs. 229 (122-1000)	⊕○○○ Sehr niedrig
						2 ^c	211	ITS: OR 0,34 (0,17-0,68)^g	317 vs. 108 (54-216)	
						3 ^c	879	VAP: OR 0,88 (0,54 - 1,42) ^g	249 vs. 219 (134-354)	
						2 ^c	555	28 Tage: VAP: OR 0,49 (0,07 – 3,32) ^g	282 vs. 138 (73-936)	
Paul 2016	schwerwiegend ^d	n.b.	n.s.	n.s.	n.s.	5 ^c	141	VAP: OR 0,49 (0,26 – 0,95)^g	n.b.	⊕○○○ Sehr niedrig
Rekurrente Infektionen										
Ambaras Khan 2018	n.s.	Schwerwiegend ^f	n.s. ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	2	n.b.	4.7 vs. 3.2% 27.3 vs. 35.1%	1.5% / 7,8% mehr mit Deeskalation	⊕○○○ Sehr niedrig
Behandlungsdauer										
Ambaras Khan 2018	n.s.	n.s.	n.s. ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	3 ^c	549	ITS:	MD 3,0 (-1,5 bis 7.6) ^g Tage länger ohne Deeskalation	⊕○○○ Sehr niedrig
				n.s.		2 ^c	638	Im Krankenhaus:	MD: 6 (3,5 bis 8,4)^g Tage länger ohne Deeskalation	⊕○○○ Sehr niedrig
<p>a: Einschluss von Patienten mit auf der ITS erworbener Pneumonie</p> <p>b: das 95%KI des Behandlungseffektes schließt sowohl einen relevanten positiven Effekt als einen negativen Effekt ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>c: Evidenz basiert auf nicht-randomisierten Beobachtungsstudien (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>d: hohe Einschränkungen in der Qualität der systematischen Übersichtsarbeit (v.a. keine Beschreibungen der doppelten Auswahl von Studien und Extraktion von Informationen, fehlende Details in der Bewertung von Studienlimitationen, fehlende Informationen zum Umgang mit Konfounding) (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>e: teilweise substantielle Heterogenität der Behandlungseffekte der Einzelstudien (Abwertung um 1 Kategorie)</p>										

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI) / OR	Risiko ohne vs. mit Deeskalation (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
f: substantielle Unterschiede zwischen den Rezurrenzzaten in den eingeschlossenen Studien g: Ergebnisse basieren teilweise auf nicht-adjustierten Ergebnissen der Einzelstudien (hohes Risiko von Selektionsbias) ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko										

Primärstudien

Die Evidenzbewertung basiert auf den vorliegenden Ergebnissen zu fünf der geplanten Endpunkte (Sterblichkeit, Beatmungsdauer, Verweildauer, Antibiotikadage und den Auftreten rekurrenter Infektionen). Zum Auftreten eines akuten Nierenversagens und der Selektion multiresistenter Erreger konnte in den eingeschlossenen konfounderadjustierten Studien keine Ergebnisse identifiziert werden.

Informationen zur **Sterblichkeit** wurden in acht Studien berichtet, wobei die Ergebnisse aus sechs Studien mit 1449 Patienten und Vergleichen zwischen einer Gruppe mit und ohne Deeskalation in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden. Ausgewertet wurden Informationen zum jeweils längsten berichtete Zeitraum. Alle Studien berichten konfounderadjustierte Ergebnisse, ein Selektionsbias kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, so dass die Qualität der Evidenz um eine Kategorie abgewertet wurde. Damit konnte mit **moderater Qualität der Evidenz** kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit und ohne Deeskalation gezeigt werden (RR 1,19; 95 %-KI 0,90 bis 1,58).

Die Qualität der Evidenz wurde für alle weiteren Endpunkte mit **sehr niedrig** bewertet. Hauptgründe sind das Design der Studien sowie ein möglicher Publikationsbias, da teilweise (für den Endpunkt rekurrente Pneumonien) bzw. vollständig (für die Endpunkte zur Behandlungsdauer) keine konfounderadjustierten nichtsignifikanten Behandlungseffekte berichtet wurden. Weitere Abwertungen erfolgten aufgrund von

- schwerwiegenden Studienlimitationen, wenn der Behandlungseffekt vorrangig auf Studien mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität basiert,
- Indirektheit, da in die größte vorliegende Studie (Trupka 2017) Patienten mit außerhalb des Krankenhauses erworbener Pneumonie eingeschlossen wurden
- Inkonsistenz, wenn die Studienergebnisse der Einzelstudien sehr unterschiedlich waren und
- Unzureichender Präzision, wenn aufgrund des Konfidenzintervalls sowohl ein geringer negativer als auch ein positiver Behandlungseffekt möglich ist und das Ergebnis auf einer sehr geringen Anzahl von Studienteilnehmern basiert.

Da davon ausgegangen wird, dass Sterblichkeit der wichtigste Endpunkt ist, kann die Evidenz dafür, dass eine **Deeskalation nicht zu einem schlechteren Outcome für den Patienten führt**, zusammenfassend mit **moderat** bewertet werden. Nachweise für einen Vorteil können aus der vorliegenden Evidenz nicht abgeleitet werden.

Tabelle 67: GRADE-Evidenzprofil zur Evidenz aus Primärstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Deeskalationstherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede werden hervorgehoben) (Fragestellung 5)

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der Patienten	Relatives Risiko RR (95 %-KI)	Risiko ohne vs. mit Deeskalation (mit 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
							Längste Nachbeobachtung		
Sterblichkeit									
8 ^a	n.s. ^b	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	1829 ^{a,c}	RR 1,19 (0,90-1,58)	Positive Kulturen: 174 ^d vs. 207 (157-275) Negative Kulturen: 330 ^d vs. 393 (297-521)	⊕⊕⊕○ moderat
Rekurrente Pneumonien									
3 ^e	n.s. ^f	n.s.	Schwer-wiegend ^g	n.s.	möglich ⁿ	502 ^e	RR 0,83 (0,52-1,32)	33 vs. 27 (17-44)	⊕⊕⊕○ Sehr niedrig
	Schwer-wiegend ⁱ	-	n.s.	Schwer-wiegend ^m		135	27.3% mit Deeskalation vs. 35.1%	Kein Unterschied	
Behandlungsdauer									
Behandlung mit Antibiotika									
2	n.s.	Schwer-wiegend ⁱ	n.s.	n.s.	möglich ⁿ	84 ^k	<i>Li 2018</i> : 11 (IQR 8–13) vs. 14 (IQR 8–1) days	3 Tage länger ohne Deeskalisation	⊕⊕⊕○ Sehr niedrig
			Schwer-wiegend ^h			283 ^k	<i>Trupka 2017</i> : 7.0 (IQR 4.0, 8.8) vs. 7.0 (IQR 4.0, 9.0)	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig
Beatmungszeit									
2	n.s.	Schwer-wiegend ⁱ	n.s.	n.s.	möglich ⁿ	84 ^k	<i>Li 2018</i> : 13 (IQR 11–15) vs. 14 (10–17) Tage	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig
			Schwer-wiegend ^h			283 ^k	<i>Trupka 2017</i> : 4.5 (IQR 2-9) vs. 4 (IQR 2-9) Tage	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig
Verweildauer auf der Intensivstation									
3	Schwer-wiegend ⁱ	Schwer-wiegend ⁱ	n.s.	n.s.	möglich ⁿ	108 ^l	10.1 (SD: 4.6) vs. 10.3 (SD: 9.1)	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig
	n.s.		84 ^k			<i>Li 2018</i> : 19 (IQR 15–23) vs. 19 (IQR 15–26) Tage	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig	
	n.s.		283 ^k			<i>Trupka 2017</i> : 6 (IQR 3-12) vs. 6 (IQR 4-12) Tage	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig	

Verweildauer im Krankenhaus									
1	n.s.	-	Schwerwiegend ^h	n.s.	möglich ⁿ	23 ^k	<i>Trupka 2017</i> : 11 (IQR 6-22) vs. 12 (IQR 6-20) Tage	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig
<p>a: In die Metaanalyse wurden Ergebnisse aus 6 Studien mit 1449 Patienten und Vergleichen zwischen einer Gruppe mit vs. ohne Deeskalation eingeschlossen</p> <p>b: auf eine weitere Abwertung wurde verzichtet, da das Gewicht der Studien mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (Eachempati 2009, Khan 2017) im gepoolten Ergebnis mit 18 % gering war und die Gesamtaussage nicht beeinflusst</p> <p>c: in die Metaanalyse gingen Ergebnisse von 1 RCT, 1 Studie mit Propensity-Score-Matching und 4 Studien mit Konfounderadjustierung ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>d: Prävalenz aus der größten eingeschlossenen Kohortenstudie (Joffe 2008)</p> <p>e: In die Metaanalyse wurden Ergebnisse aus 2 Studien mit 367 Patienten und Vergleichen zwischen einer Gruppe mit vs. ohne Deeskalation eingeschlossen</p> <p>f: Studien in der Metaanalyse wiesen moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf, daher keine Abwertung</p> <p>g: Ca. 30% der Patienten wiesen eine außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie auf (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>h: Mehr als 60 % der Patienten wiesen eine außerhalb des Krankenhauses erworbene Pneumonie auf (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>i: Hohe Variabilität der Studienergebnisse, eine meta-analytische Zusammenfassung war auf Grundlage der berichteten Ergebnisse nicht möglich Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>j: hohe Einschränkungen der methodischen Qualität (z.B. keine gesicherte Konfounderadjustierung)</p> <p>k: Studie mit Propensity-Score-Matching bzw. Clusterrandomisierung von 2 Clustern, Selektionsbias ist möglich (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>l: Monozentrische Studie mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>m: 95% KI (für adjustierte Analysen wird ausschließlich ein nicht-signifikanter Unterschied berichtet) schließt sowohl einen geringen negativen als auch einen positiven Behandlungseffekt ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>n: Nicht-adjustierte Behandlungseffekt wird für mindestens eine Studie aufgrund der Nicht-Signifikanz nicht berichtet ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>IQR: Intraquartilrange; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung</p>									

5.7.6. Fragestellung 6

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Rückfallrate, Behandlungsdauer, Selektion multiresistenter Erreger, Behandlungsdauer und klinische Heilung liegen Ergebnisse aus zwei systematischen Übersichten vor. Es konnte mit **hoher Qualität der Evidenz** kein Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit, Behandlungsdauer und klinischen Heilung unter kürzerer Therapiedauer gezeigt werden. Die Ergebnisse der Rückfallrate bestätigen die Nicht-Unterlegenheit einer kürzeren antibiotischen Therapiedauer. Desweiteren sollte beachtet werden, dass eine kürzere Therapiedauer zu einer Verringerung des Risikos von Folgeinfektionen mit resistenten Erregern führt (moderate Qualität der Evidenz). Die GRADE-Bewertung erfolgte für die Endpunkte Sterblichkeit und Rückfallrate durch die Autoren der systematischen Übersichten.

In beiden systematischen Übersichtsarbeiten konnte auf der Basis von Ergebnissen zur Sterblichkeit von bis zu 1069 in fünf Studien rekrutierten Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie keine Erhöhung der Sterblichkeit unter einer kürzeren Therapiedauer gezeigt werden. Während unter Standard-Antibiotikatherapie über 10 bis 15 Tage durchschnittlich 195 von 1000 Patienten mit einer beatmungsassoziierten Pneumonie verstarben, muss unter einer kürzeren Therapiedauer mit Antibiotika über bis zu acht Tagen mit durchschnittlich 236 (182 bis 333) Todesfällen gerechnet werden (siehe Risiko mit langer vs. kurzer Therapie).

Die Ergebnisse zu vergleichbaren Rückfallraten basieren auf bis zu vier Studien mit bis zu 1039 Patienten, die Ergebnisse zu vergleichbaren Behandlungsdauern und klinischen Heilungen basieren auf bis zu drei Studien mit 656 bzw. 472 Patienten, während die die Ergebnisse zum Auftreten multiresistenter Erreger auf zwei bzw. einer Studie basieren.

Der häufigste Abwertungsgrund ist eine unzureichende Präzision aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen, Patienten und geeigneter Studien (Abwertung der Qualität der Evidenz um 1 Kategorie). Weitere Abwertungsgründe basieren auf **Studienlimitationen**, wenn keine standardisierte Erfassung der Endpunkte in den verschiedenen Primärstudien erfolgte und **Inkonsistenz**, wenn die Studien Patienten mit frühem und spätem Auftreten der Pneumonie und unterschiedlicher Ätiologie einschlossen und von einem Einfluss auf den Endpunkt ausgegangen wurde.

Tabelle 68: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapiedauern bei klinisch stabilen erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 6)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Risiko mit langer vs. kurzer Therapie (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Daghmouri 2023	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	5	1069	1,24 (0,92-1,67)	195 vs. 236 (182 bis 333)	⊕⊕⊕⊕ hoch ^b
Pugh 2015	n.s.	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	3	598	1,18 (0,77-1,80)	175 vs. 201 (141 bis 277)	⊕⊕⊕○ moderat ^b
Rückfallrate										
Daghmouri 2023	Schwerwiegend ^c	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	4	842	Rekurrenz: 1,48 (0,96-2,28)	152 vs. 207	⊕⊕⊕○ moderat
						4	1039	Relaps: 1,45 (0,94-2,22)	78 vs. 106	
Pugh 2015	n.s.	Schwerwiegend ^d	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	4	733	Rekurrenz: 1,41 (0,94 - 2,12)	180 vs. 237 (171 bis 318)	⊕⊕○○ gering ^b
		n.s.				2	626	Relaps: 1,70 (0,97 bis 2,97)	79 vs. 124	⊕⊕⊕○ moderat
Behandlungsdauer										
Daghmouri 2023	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	3	n.r.	ITS:	MD -0,5 Tage weniger (0,96 weniger bis 0,85 mehr) mit kurzer Therapiedauer	⊕⊕⊕⊕ hoch
Pugh 2015	n.s.	Schwerwiegend ^d	n.s.	n.s.	n.s.	3	656	ITS:	MD: 0,15 Tage mehr (1 weniger bis 1,29 mehr) mit kurzer Therapiedauer	⊕⊕⊕○ moderat
				Schwerwiegend ^a		1	30	Im Krankenhaus:	MD: 1 Tag weniger (4,11 weniger bis 2,11 mehr) mit kurzer Therapiedauer	⊕⊕○○ gering
Selektion multiresistenter Erreger										
Daghmouri 2023	n.s.	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	2	n.r.	Bestimmung multiresistenter Erreger: 0,7 (0,43-1,13)	n.r.	⊕⊕⊕○ moderat

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Risiko mit langer vs. kurzer Therapie (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Pugh 2015	n.s.	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	1	110	Folgeinfektion mit resistenten Erregern: 0,44 (0,21-0,95)	626 vs. 421	⊕⊕⊕○ moderat
Klinische Heilung										
Pugh 2015	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	3	472	0,75 (0,49-1,15)	731 vs. 681	⊕⊕⊕⊕ hoch
a: geringe Anzahl von Ereignissen bzw. Patienten (Abwertung um 1 Kategorie) b: Bewertung wurde von den Autoren übernommen c: fehlende standardisierte Informationen in den verschiedenen Primärstudien (Abwertung um 1 Kategorie) d: unterschiedliche Beatmungszeiträume bis zum Ausbruch der Pneumonie und Unterschiede in der bakteriologische Ätiologie (Abwertung um 1 Kategorie) ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio										

5.7.7. Fragestellung 7

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit und klinische Heilung liegen Ergebnisse aus allen fünf systematischen Übersichten vor, während nur eine systematische Übersicht Ergebnisse zum Auftreten von Nebenwirkungen und antibiotikaresistenter Bakterien berichtet. Zusammenfassend kann mit **geringer Qualität der Evidenz** von einer verringerten Sterblichkeit und verbesserten klinische Heilung unter prolongierter Betalaktamtherapie ausgegangen werden. Für das Auftreten von Nebenwirkungen und antibiotikaresistenter Bakterien ist aufgrund der geringen Anzahl von Studien keine Aussage möglich. Die GRADE-Bewertung basiert auf der Vergleichbarkeit der Ergebnisse aller systematischen Übersichten und der hohen geringen bis moderaten Evidenz aus der Arbeit von Roberts et al. 2016.

Die wichtigste Ursache für die Abwertung der Evidenz ist die schwerwiegende **Indirektheit**, da nur wenige Studien Patienten mit nosokomialer Pneumonie einschließen. Zusätzliche Abwertungsgründe sind schwerwiegende **Studienlimitationen** in der Durchführung der systematischen Übersichten mit hohen Einschränkungen der methodischen Qualität, eine **unzureichende Präzision** der Ergebnisse, wenn die Interpretation der berechneten 95 % Konfidenzintervalle sowohl einen Vorteil für eine intermittierende als auch eine prolongierte Therapie ermöglicht sowie **Inkonsistenz** aufgrund einer substantiellen Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien.

Die berichteten Ergebnisse zum Auftreten von Nebenwirkungen und antibiotikaresistenter Bakterien aus der größten systematischen Übersichtsarbeit von Fawaz 2020, in welche insgesamt 23 Studien eingeschlossen wurden, basiert auf den Ergebnissen aus drei bzw. einer Studie, so dass für diese Endpunkte Forschungsbedarf besteht und bisher keine Aussage möglich ist.

Tabelle 69: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer prolongierenden und einer intermittierenden Therapie mit Beta-Laktamen bei kritisch kranken erwachsenen Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 7)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Risiko mit intermittierende vs. prolongierte Therapie (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Aboulatta 2020	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	9 ^b	1508	n.b.	RD -0,10 (-0,15 bis -0,04) 252 vs. 152 (102 bis 248) per 1000	⊕○○○ Sehr gering
Chen 2019	Schwerwiegend ^c	n.s.	Schwerwiegend ^d	n.s.	n.s.	11 ^b	1714	OR 0,70 (0,55 – 0,88)	n.b.	⊕○○○ Sehr gering
Fawaz 2020	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	18 ^b	3100	OR 0,68 (0,55-0,84)	181 vs. 125	⊕○○○ Sehr gering
Lee 2018	Schwerwiegend ^c	n.s.	Schwerwiegend ^f	Schwerwiegend ^g	n.s. ^h	8	n.b.	RR 0,845 (0,644-1,108)	n.b.	⊕○○○ Sehr gering
Roberts 2016	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ⁱ	n.s.	n.s.	3	632	RR 0,73 (0,55-0,98)	263 vs. 192 (145 bis 258) per 1000	⊕⊕⊕○ moderat
Klinische Heilung										
Aboulatta 2020	n.s.	Schwerwiegend	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^g	n.s.	4 ^b	881	n.b.	RD 0,11 (-0,09 bis 0,30) 594 vs. 704 (585 bis 894) per 1000	⊕○○○ Sehr gering
Chen 2019	Schwerwiegend ^c	n.s.	Schwerwiegend ^d	n.s.	n.s.	9 ^b	n.b.	OR 1,48 (1,15-1,91)	n.b.	⊕○○○ Sehr gering
Fawaz 2020	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^e	n.s.	n.s.	17 ^b	2535	OR 1,56 (1,28-1,90)	693 vs. 796	⊕○○○ Sehr gering
Lee 2018	Schwerwiegend ^c	n.s.	Schwerwiegend ^f	n.s.	n.s. ^h	10	n.b.	RR 1,177 (1,065-1,300)	n.b.	⊕⊕○○ Gering
Roberts 2016	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^g	n.s.	3	632	RR 1,32 (0,97-1,80)	463 vs. 611 (449-833) per 1000	⊕⊕○○ Gering
Nebenwirkungen										
Fawaz 2020	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^e	Schwerwiegend ^g		6 ^{b,j}	935	OR 0,85 (0,5-1,42)	134 vs. 133	⊕○○○ Sehr gering

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Risiko mit intermittierende vs. prolongierte Therapie (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Auftreten von antibiotikaresistenter Bakterien										
Fawaz 2020	n.s.	n.s.		Sehr schwerwiegend ^k		4 ^b	n.b.		Auftreten bei 2 Patienten nach der Behandlung in der Gruppe mit prolongierter Therapie	⊕○○○ Sehr gering
<p>a: Einschluss von kritisch kranken Patienten mit primär gram-negativen Bakterien, 4 von 9 Studien schlossen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>b: Einschluss von nicht-randomisierten Studien (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>c: Abwertung aufgrund hoher methodischer Einschränkungen in der Durchführung der systematischen Übersicht (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>d: Einschluss von Patienten mit Infektionen, 3 von 13 Studien schlossen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>e: Einschluss von kritisch kranken Patienten, 4 von 23 Studien schlossen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>f: Einschluss von kritisch kranken Patienten, 2 von 13 RCTs schlossen Patienten mit nosokomialer Pneumonie ein (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>g: geringe Präzision der Ergebnisse, das 95 %-KI enthält sowohl einen positiven als auch negativen Behandlungseffekt (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>h: Es erfolgte aufgrund der geringen Anzahl von Studien keine Abwertung trotz Asymmetrie des Funnel-Plots für Mortalität und geringfügiger Asymmetrie für den Endpunkt klinische Heilung</p> <p>i: Einschluss von Patienten mit schwerer Sepsis, 66 % der Patienten wiesen eine Dysfunktion der Atemwege auf und bei 55 % war die Lunge die Primärquelle der Infektion (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>j: Nebenwirkungen traten in 3 der 6 Studien auf</p> <p>k: Sehr geringe Anzahl von Ereignissen (2 Patienten in einer Studie) (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

5.7.8. Fragestellung 8

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Beatmungstage, Antibiotikage und die Rate adäquater Therapien liegen Ergebnisse aus einer systematischen Übersichten vor, die auf den Ergebnissen von zwei bis fünf randomisierten Studien basieren. Zusammenfassend kann mit **moderater Qualität der Evidenz** von einer Vergleichbarkeit der Prognose der Patienten mit und ohne invasive Diagnostik ausgegangen werden. Die GRADE-Bewertung basiert auf der hohen Qualität der Evidenz für die Ergebnisse zur Sterblichkeit und Rate adäquater Therapien sowie einer moderaten Qualität der Evidenz für die Endpunkte Antibiotika- und Beatmungstage. Hinweise zu einer verbesserten Prognose nach Bronchoskopie ergeben sich aus den reduzierten Antibiotikagen in der größten eingeschlossenen randomisierten Studie der CCCTG-Gruppe (147). Zu beachten ist die unterschiedliche Prognose in den zwei größten eingeschlossenen Studien. Während in der CCCTG 2006-Studie 18,6 % der eingeschlossenen Patienten innerhalb von 28 Tagen verstarben, waren es in der Studie von Fagon 2000 34,9 %. Aus diesem Grund wurden (soweit vorhanden) die absoluten Effekte für Patienten mit einem geringen Versterberisiko wie in CCCTG2006 und einem hohen Risiko, zu versterben (wie in Fagon 2000) getrennt berichtet.

Die wichtigste Ursache für die Abwertung der Evidenz ist die **Inkonsistenz** der Ergebnisse zu Beatmungs- und Antibiotikagen. Zusätzlich ist zu beachten, dass alle Studien nicht verblindet durchgeführt wurden und eine (wenn auch als gering eingeschätztes Risiko) für einen Durchführungsbias (eine unterschiedliche Behandlung in der Interventions- und Kontrollgruppe existiert).

Tabelle 70: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer bronchoskopischen Diagnostik im Vergleich zum Trachealsekret bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 8)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko ohne Bronchoskopie Therapie (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Berton 2014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s. ^a	1	1367	0,93 (0,78-1,11)	262 vs. 244 (204 bis 291) per 1000 <i>Geringes Risiko:</i> 184 vs. 171 (144 bis 204) ^b <i>Hohes Risiko:</i> 387 vs. 360 (302 bis 430) ^c	⊕⊕⊕⊕ Hoch
Beatmungstage										
Berton 2014	n.s.	Schwerwiegend ^d	n.s.	n.s.	n.s. ^a	4	954	n.b.	<i>Geringes Risiko:</i> 8,8±18,3 vs. 8,9±16,6 Tage ^b <i>Hohes Risiko:</i> 20±17 vs. 23±12 Tage ^c	⊕⊕⊕○ Moderat
Antibiotikstage										
Berton 2014	n.s.	Schwerwiegend ^d	n.s.	n.s.	n.s. ^a	2	1153	n.b.	<i>Geringes Risiko:</i> 10,6±7,9 vs. 10,4±7,5 Tage ^b <i>Hohes Risiko:</i> 14,9±7,9 vs. 12,8±8,5 Tage^c 2.1 Tage weniger (-3.7 bis -0.5)^c	⊕⊕⊕○ Moderat
Rate adäquater Therapien / Therapiewechsel										
Berton 2014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s. ^a	4	954	1,67 (0,87 bis 3,21)	611 vs.650 per 1000 <i>Geringes Risiko:</i> 746 vs. 742 ^b	⊕⊕⊕⊕ Hoch
<p>a: breitangelegte Suchstrategie umfasste Studienregister nicht-veröffentlichter Studien, aufgrund der geringen Anzahl von Studien erscheinen statistische Verfahren als nicht sinnvoll</p> <p>b: CCCTG 2006: Einschluss von 740 Patienten, welche auf ITS in USA und Kanada bereits mind. 4 Tage behandelt und beatmet wrden, von denen 18,6 % innerhalb von 28 Tagen verstarben</p> <p>c: Fagon 2000: Einschluss von 413 Patienten, welche auf ITS in Frankreich ≥48 Stunden behandelt und beatmet wurden, von denen 34,9 % innerhalb von 28 Tagen verstarben</p> <p>d: Abwertung aufgrund von substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien</p> <p>KI: Konfidenzintervall; ITS: Intensivstation; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>										

5.7.9. Fragestellung 9

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Antibiotikage und die Zeit auf der Intensivstation liegen Ergebnisse aus einer systematischen Übersicht vor, die auf den Ergebnissen von vier bis zwölf randomisierten Studien basieren. Zusammenfassend kann mit **niedriger Qualität der Evidenz** von einer geringeren Sterblichkeit und Tagen mit Antibiotikabehandlung ausgegangen werden, während keine Reduktion der Tage auf der Intensivstation gezeigt werden konnte. Die GRADE-Bewertung basiert auf einer moderaten Qualität der Evidenz für die Ergebnisse zur Sterblichkeit und Antibiotikage sowie einer sehr niedrigen Qualität der Evidenz für die Behandlungsdauer auf der Intensivstation.

Im Vergleich zu PatientInnen ohne eine PCT-geleitete Therapiekontrolle starben 25 von 1000 Patienten weniger (229 vs. 204 [181 bis 227]), die Anzahl der Antibiotikage konnte um 2 Tage (1,2 bis 2,8) Tage reduziert und die Anzahl der Tage ohne Antibiotika um 2,6 Tage (1,4 bis 3,9) Tage erhöht werden.

Die wichtigste Ursache für die Abwertung der Evidenz ist die **Indirektheit** der Ergebnisse, da die systematische Übersicht Studien mit auf der Intensivstation behandelte PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock einschließt. Zusätzlich wurde die Qualität der Evidenz aufgrund von Inkonsistenzen abgewertet, da die Algorithmen zur PCT-geleiteten Therapiekontrolle stark variieren. Diese Inkonsistenzen resultierten in der geringen Präzision der Ergebnisse für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

Tabelle 71: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 9)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt RR (95 %-KI)	Risiko ohne PCT-geleitete Therapie (95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
Gutierrez-Pizarra 2022	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	12	4178	0,89 (0,79-0,99)	229 vs. 204 (181 bis 227) per 1000	⊕⊕⊕○ Moderat
Antibiotikakate										
Gutierrez-Pizarra 2022	n.s.	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	5	950	n.b.	1,98 Tage (1,21 bis 2,76) weniger mit PCT	⊕⊕○○ Niedrig
						2	700	n.b.	2,65 Tage (1,37 bis 3,94) Tage mehr mit PCT	
Behandlungszeit auf der Intensivstation										
Gutierrez-Pizarra 2022	n.s.	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^c	n.s.	4	856	n.b.	1,21 Tage weniger (4,16 Tage weniger bis 1,74 Tage mehr) mit PCT	⊕○○○ Sehr niedrig
<p>a: es wurden PatientInnen mit Sepsis oder septischem Schock eingeschlossen, 2/12 Studien (Sterblichkeit) schließen Ergebnisse von Patienten mit VAP oder Pneumonie ein breitangelegte Suchstrategie umfasste Studienregister nicht-veröffentlicher Studien, aufgrund der geringen Anzahl von Studien erscheinen statistische Verfahren als nicht sinnvoll b: Abwertung aufgrund von substantieller Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien und sehr unterschiedlicher Algorithmen in der PCR-geleiteten Therapieanpassung c: Laut 95 % Konfidenzintervall ist sowohl eine kürzere als auch längere Behandlungszeit auf der Intensivstation möglich KI: Konfidenzintervall; ITS: Intensivstation; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; PCT: Procalcitonin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko</p>										

Primärstudien

Für die kritischen Endpunkte Sterblichkeit, Antibiotikage und die Zeit auf der Intensivstation und im Krankenhaus liegen Ergebnisse aus bis zu fünf Studien vor, von denen vier randomisiert durchgeführt wurden. Zusammenfassend kann mit **moderater Qualität der Evidenz** von einer geringeren Sterblichkeit und Anzahl der Tage mit Antibiotikabehandlung ausgegangen werden, während keine Reduktion der Liegezeiten gezeigt werden konnte. Die GRADE-Bewertung basiert auf der moderaten Qualität der Evidenz für alle Endpunkte.

Im Vergleich zu PatientInnen ohne eine PCR-geleitete Therapiekontrolle starben 48 von 1000 Patienten weniger (250 vs. 202 [172 bis 240]) und die Dauer der Antibehandlung konnte um 1,2 Tage (0,6 bis 1,8) reduziert werden. Es existieren keine Belege für eine verlängerte Liegezeit auf der Intensivstation oder im Krankenhaus.

Die wichtigste Ursache für die Abwertung der Evidenz ist die **Indirektheit** der Ergebnisse, da die Studien bis zu 50 % der PatientInnen mit außerhalb des Krankenhauses erworbenen Infektionen einschließen und bei ca. 65 % eine pulmonare Infektion vorliegt. Es wurden keine Inkonsistenzen der ergebnisse beobachtet, auch wenn die Ergebnisse der Einzelstudien häufig unterschiedlich berichtet wurden und daher nicht zusammengefasst werden konnten. Auf eine Abwertung aufgrund der Abweichungen von der PCT-gerichteten Therapie in der Interventionsgruppe wurde verzichtet, da diese Nichtadhärenz eher zu einer Verkleinerung des Interventionseffektes geführt hat, so dass dieser möglicherweise in den Studien unterschätzt wird.

Tabelle 72: GRADE-Evidenzprofil zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen PCT-basierten Therapiekontrolle im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Fragestellung 9)

	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Geringe Präzision	Publikations-bias	Anzahl der		Relatives Risiko RR (95 %-KI)	Risiko ohne vs. mit PCT-basierter Therapie (with 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
						Studien	Patienten			
Sterblichkeit										
28 Tage	n.s. ^l	n.s.	hoch ^a	n.s.	n.s.	4	2014	0,81 (0,69-0,96)	250 vs. 202 (172 bis 240)	⊕⊕⊕○ moderat
Liegezeit										
Auf der Intensivstation	n.s. ^l	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	1	1546 ^c	n.b.	0,21 Tage weniger mit PCT (0,9 weniger bis 1,6 mehr)	⊕⊕○○ moderat
						2	778 ^d	n.b.	1,72 Tage weniger mit PCT (9,6 weniger bis 6,2 mehr)	
						1	101 ^e	n.b.	1,5 Tage weniger mit PCT	
Im Krankenhaus	n.s. ^l	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	3	1546 ^c	n.b.	0,4 Tage mehr mit PCT (2,7 weniger bis 3,5 mehr)	⊕⊕○○ moderat
							621 ^f	n.b.	0,3 Tage mehr mit PCT (2,7 weniger bis 3,2 mehr)	
							101 ^e	n.b.	0 Tage weniger / mehr	
Behandlungsdauer mit Antibiotika										
Tage mit Antibiotika	n.s. ^l	n.s.	hoch ^b	n.s.	n.s.	1	1546 ^c	n.b.	1,22 Tage weniger mit PCT (0,6 bis 1,8)	⊕⊕○○ moderat
						2	778 ^d	n.b.	1,67 Tage weniger mit PCT (0,7 bis 2,6)	
						1	101 ^e	1.66 (1.02–2.71)^g	3,5 Tage weniger mit PCT	
						1	100 ^h	n.b.	1,25 Tage weniger (0,01 bis 2,48)	
<p>a: 39,3 % (792 von 2014) PatientInnen mit außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektion (ca. 65% pulmonar)</p> <p>b: 44,9 % (1088 von 2425) PatientInnen mit außerhalb des Krankenhauses erworbene Infektion (ca. 55% pulmonar)</p> <p>c: De Jong 2016, 1546 PatientInnen, davon 754 (49 %) mit nosokomialer Infektion und 994 (64 %) mit pulmonärer Infektion</p> <p>d: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Beye 2019 (n-RCT, 157 Patienten mit VAP) und Boudsma 2010 (RCT, 621 Patienten, davon 305 (49 %) mit nosokomialer Infektion und 394 (63 %) mit pulmonärer Infektion)</p>										

e: Stolz 2009, 101 PatientInnen mit VAP

f: Boudsma 2010, 621 PatientInnen, davon 305 (49 %) mit nosokomialer Infektion und 394 (63 %) mit pulmonarer Infektion

g: Chance, dass die Antibiotikatherapie unter PCT nach 28-Tagen beendet wurde

h:-Mazlan 2021, 100 PatientInnen mit VAP)

l: auf eine Abwertung aufgrund der geringen Adhärenz zur PCT-geleiteten Therapie wurde verzichtet, da diese zu einer Verringerung des beobachteten Effektes beitrug

n-RCT: nicht-randomisierte prospektive Kohortenstudie; n.s. – es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; n.b. nicht berichtet; PCT: Procalcitonin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie

5.7.10. Fragestellung 10

Diagnostische Güte zum Nachweis eines positiven Aspergillenstatus

Für die diagnostische Güte eines Nachweises von invasiven Aspergillen liegt **Evidenz sehr niedriger Qualität** aus zwei systematischen Übersichten (Bassetti 2020, Zhang 2019) vor. Diese konnten verschiedene Tests zum Nachweis von Aspergillen identifizieren (z.B. BALF-GM oder die Kombination aus den Ergebnissen eines GM- und BDG oder LFD-Tests).

Beispielweise konnte gezeigt werden, dass ein Patient mit invasiven Aspergillen eine auf das 32-fache erhöhte Wahrscheinlichkeit für zwei positive Ergebnissen aus dem GM- und BDG-Test im Vergleich zu einer Person ohne invasive Aspergillen aufweist (Spezifität=98 %, PLR=31,68). Aufgrund der unzureichenden Sensitivität und NLR von 49 % und 0,49 sollte ein Nachweis auf Grundlage nur eines positiven Tests (GM oder BDG) mit einer deutlich höheren Sensitivität von 88 % und einem NLR von 0,14 erwogen werden. Analog können die Ergebnisse aus der Kombination von GM und LFD sowie BALF-GM interpretiert werden.

Die Qualität der Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Studienlimitationen**, da die systematischen Übersichten auf retrospektiv durchgeführten Primärstudien mit einer eingeschränkten Reliabilität der Referenztests sowie fehlenden Informationen zur Verblindung basieren (Abwertung um 1 Kategorie)
- Aufgrund von **Inkonsistenz** der Primärstudien mit verschiedenen Patientenpopulationen, einer heterogenen Durchführung der Index- und Referenztests ohne metaanalytische Zusammenfassung der Effektschätzer (Bassetti 2020) bzw. der bedeutsamen Heterogenität der Ergebnisse (Zhang 2019) (Abwertung um 1 Kategorie)
- Aufgrund von **Indirektheit** da keine der eingeschlossenen Studien alle vorgegebenen Einschlusskriterien erfüllte (Abwertung um 1 Kategorie)
- Aufgrund von **unzureichender Präzision** da das 95 %-KI sowohl Ergebnisse mit überzeugender Evidenz für (PLR>10 bzw. NLR<0.1) als auch ohne Evidenz zum Nachweis oder Ausschluss von invasiven Aspergillen (PLR< 5 bzw. NLR >0.2) umfasste (Abwertung um 1 Kategorie)
- Aufgrund eines möglichen **Publikationsbias** da aus Bassetti 2020 aufgrund der Vielzahl der Ergebnisse ausschließlich Studien mit teilweise passender Patientenpopulation extrahiert und für das Evidenzprofil der Vergleich eines BALF-GM als Indextest und einem histologischen Ergebnis ausgewählt wurde (Abwertung um 1 Kategorie)

Zusammenfassend existieren Tests, welche einen Aspergillenbefall mit hoher Wahrscheinlichkeit erkennen können. Die Ergebnisse sind jedoch sehr unterschiedlich und nur begrenzt auf die Zielpopulation übertragbar.

Tabelle 73: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zur diagnostischen Güte bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (Fragestellung 10)

Systematische Übersicht	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten		
Sensitivität									
Bassetti 2020	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	Schwerwiegend ^e	19 /1 ^f	-/72 ^f	BALF-GM: 88 % (70-98) ^f	⊕○○○ Sehr gering
Zhang 2019	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	n.s.	7 ^g / 4 ^h	n.b. ^g / 452 ^h	GM+BDG-Test: 88 % ^g / 49 % ^h	⊕○○○ Sehr gering
						7 ^{j,k}	731 ^{j,k}	GM+LFD-Test: 93 % ⁱ / 59 % ^k	
Spezifität									
Bassetti 2020	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	Schwerwiegend ^e	19 /1 ^f	-/72 ^f	BALF-GM vs. Histologie: 87 % (74-95) ^f	⊕○○○ Sehr niedrig
Zhang 2019	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	n.s.	7 ^g / 4 ^h	n.b. ^g / 452 ^h	GM+BDG-Test: 84 % ^g / 98 % ^h	⊕○○○ Sehr niedrig
						7 ^{j,k}	731 ^{j,k}	GM+LFD-Test: 92 % ⁱ / 94 % ^k	
Positive Likelihood-Ratio									
Bassetti 2020	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	Schwerwiegend ^e	19 /1 ^f	-/72 ^f	BALF-GM vs. Histologie: 6,8 (3,2-14,5) ^f	⊕○○○ Sehr niedrig
Zhang 2019	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	n.s.	7 ^g / 4 ^h	n.b. ^g / 452 ^h	GM+BDG-Test: 5,6 ^g / 31,68 ^h (n.b.)	⊕○○○ Sehr niedrig
						7 ^{j,k}	731 ^{j,k}	GM+LFD-Test: 5,1 ⁱ / 10,12 ^k (n.b.)	
Negative Likelihood-Ratio									
Bassetti 2020	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	Schwerwiegend ^e	19 /1 ^f	n.b./72 ^f	BALF-GM vs. Histologie: 0,1 (0,0 – 0,4) ^f	⊕○○○ Sehr niedrig

Systematische Übersicht	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten		
Zhang 2019	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ⁱ	Schwerwiegend ^c	Schwerwiegend ^d	n.s.	7 ^g / 4 ^h	n.b. ^g / 452 ^h	<i>GM+BDG-Test</i> : 0,14 ^g / 0,52 ^h (n.b.)	⊕○○○
						7 ^j	731 ^j	<i>GM+LFD-Test</i> : 0,08 ^j / 0,43 ^k (n.b.)	Sehr niedrig

a: systematische Übersicht basiert auf retrospektiv durchgeführten Primärstudien mit einer eingeschränkten Reliabilität der Referenztests sowie fehlenden Informationen zur Verblindung (Abwertung um 1 Kategorie)

b: heterogene Durchführung der Primärstudien mit verschiedenen Patientenpopulationen, Index- und Referenztests ohne metaanalytische Zusammenfassung (Abwertung um 1 Kategorie)

c: keine der eingeschlossenen Studien erfüllte alle vorgegebenen Einschlusskriterien (Abwertung um 1 Kategorie)

d: das 95 %-Konfidenzintervall (wahrscheinlich) umfasst sowohl Ergebnisse mit überzeugender Evidenz für (PLR>10 bzw. NLR<0.1) als auch ohne Evidenz zum Nachweis oder Ausschluss von invasiven Aspergillen (PLR< 5 bzw. NLR >0.2) (Abwertung um 1 Kategorie)

e: Auswahl der Ergebnisse aus 1 Studie mit BALF-GM Indextest und höchster diagnostischer Güte (Abwertung um 1 Kategorie)

f: Ergebnis aus 1 Studie zur diagnostischen Güte und einem Vergleich einer BALF GM vs. histologische Ergebnisse (Biopsie oder Autopsy) und ITS-Patienten

g: Kombination der Ergebnisse aus GM+BDG-Test (mindestens 1 positiver Wert zum Nachweis von Aspergillen)

h: Kombination der Ergebnisse aus GM+BDG-Test (2 positive Werte zum Nachweis von Aspergillen)

i: bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse (Abwertung um 1 Kategorie)

j: Kombination der Ergebnisse aus GM+LFD-Test (mindestens 1 positiver Wert zum Nachweis von Aspergillen)

k: Kombination der Ergebnisse aus GM+LFD-Test (2 positive Werte zum Nachweis von Aspergillen)

BALF: Ibronchoalveolar lavage fluid; BDG: 1,3-β-D-glucan; GM: Galactomannan; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; LFD: aspergillus-lateral flow device; MD: mittlere Differenz; n.b.: nicht berichtet; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio

Therapeutischer Nutzen bei Patienten mit positivem Aspergillenstatus

Für den therapeutischen Nutzen von Behandlungsoptionen bei Patienten mit positivem Aspergillen-Status liegt **Evidenz sehr niedriger Qualität** aus zwei systematischen Übersichten (Herbrecht 2018, Panackal 2014) und zwei zusätzlichen randomisierten Studien (Cornely 2007, Maertins 2021) vor. Es existieren wirksame Therapien bei invasiven Aspergillen, welche eine Reduktion der Sterblichkeit bewirken. So konnte auf der Grundlage von insgesamt 4 Studien mit 658 Patienten eine reduzierte Sterblichkeit mit Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol bei Patienten mit Aspergillen gezeigt werden. Auch eine zusätzliche Therapie mit Echinocandin konnte sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Salvagetherapie die Sterblichkeit reduzieren. Die randomisierten Studien konnten aufgrund des Vergleiches zweier aktiver Therapien keine Reduktion der Sterblichkeit zeigen.

Die Qualität der Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Indirektheit** da sowohl die systematischen Übersichten als auch die randomisierten Studien Patienten mit invasiven Aspergillen eingeschlossen, aber zu Studieneinschluss zwischen 63 % und 91 % der Patienten eine Neutropenie und 60 % und 86 % eine pulmonare Infektion aufwiesen sowie keine Informationen zum Auftreten einer beatmungsassoziierten Pneumonie vorlagen (Abwertung um 1 Kategorie)
- Aufgrund von **unzureichender Präzision** aufgrund der geringen Anzahl der in die systematischen Übersichten eingeschlossenen Studien, welche in den Jahren 1996 bis 2016 veröffentlicht wurden, während in den randomisierten Studien das 95 %-KKI des Behandlungseffektes sowohl einen relevanten Überlebensvorteil als auch keinen Vorteil einer Intervention einschloss (Abwertung um 1 Kategorie)
- Aufgrund eines möglichen **Publikationsbias**, da für die in den randomisierten Studien untersuchten Vergleiche keine intensive Suche in Studienregistern und Konferenzbänden nach nicht-veröffentlichten Studien zu den untersuchten Vergleichen erfolgte.

Die Qualität der Evidenz aus Panackel 2014 wurde zusätzlich abgewertet, da diese Übersicht vorwiegend auf nicht-randomisierten Interventions- und Beobachtungsstudien basiert.

Tabelle 74: GRADE-Evidenzprofil zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen zum therapeutischen Nutzen auf die Sterblichkeit bei nicht-neutropenen erwachsenen Patienten mit beatmungsassoziierter Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 10)

Systematische Übersicht	Studienlimitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikationsbias	Anzahl der		Relativer Effekt OR (95 %-KI)	Risiko mit Therapie vs. andere aktive Therapien (95 %KI) per 100 Patienten	Qualität der Evidenz (GRADE)
						Studien	Patienten			
Herbrecht 2018	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^b	n.s.	4 ^c	658 ^c	<i>Isavuconazol vs. L-AmB 3-5 mg/kg/Tag:</i> 0,84 (0,22-3,22) ^e	40 vs. 33 (9-->4)	⊕⊕○○ Niedrig
								<i>Isavuconazol vs. L-AmB 10 mg/kg/ Tag:</i> 0,61 (0,12-3,03) ^e	40 vs. 24 (5->40)	
								<i>Isavuconazol vs. Voriconazol:</i> 0,37 (0,18-0,77)^e	40 vs. 15 (7-31)	
								<i>Isavuconazol vs. AmB-D:</i> 0,73 (0,43-1,21) ^e	40 vs. 29 (17-48)	
Panackal 2014	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	n.s.	n.s.	9 ^d	1051	<i>First-Line-Therapie mit vs. ohne Echinocandin:</i> 0,74 (0,56-0,98)	40 vs. 29 (22-39)	⊕○○○ Sehr niedrig
						3 ^d	308	<i>Salvage-Therapie mit vs. ohne Echinocandin:</i> 0,56 (0,33-0,93)	40 vs. 22 (13-37)	
Cornely 2007	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^f	Schwerwiegend ^g	1	201	<i>liposomal amphotericin B (10 mg/kg) vs. (3 mg/kg): n.b.</i>	41 vs. 28 (15-41)	⊕○○○ Sehr niedrig
Martins 2021	n.s.	n.s.	Schwerwiegend ^a	Schwerwiegend ^f	Schwerwiegend ^g	1	575	<i>Posacona vs. Voriconazol: n.b.</i>	31 vs. 28 (21-36)	⊕○○○ Sehr niedrig

a: Einschlusskriterien an die Population sind nicht erfüllt, es werden Patienten mit invasiven Aspergillen eingeschlossen, zu Studieneinschluss wiesen zwischen 63 % und 91% der Patienten eine Neutropenie und 60 und 86 % eine pulmonare Infektion auf (Abwertung um 1 Kategorie)
 b: geringe Anzahl der eingeschlossenen Studien, welche in den Jahren 1996 bis 2016 veröffentlicht wurden (Änderung der Diagnosekriterien (Abwertung um 1 Kategorie)
 c: berichtet werden Ergebnisse einer Netzwerkmetaanalyse
 d: Einschluss von Interventions- und Beobachtungsstudien (Abwertung um 2 Kategorien)
 e: Berichtet wird das zurechnungsfähige (credible) Intervall
 f: 95 % Konfidenzintervall enthält sowohl großen als auch keinen Vorteil der Therapie
 g: Ergebnisse einer Einzelstudie, systematische Suche war auf 2 bibliographische Datenbanken beschränkt
 KI: Konfidenzintervall; L-AmB liposomal amphotericin B; AmB-D, L-AmB-D: liposomal amphotericin B deoxycholate; n.b.: nicht berichtet; n.s.:es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; OR: Odds Ratio

5.7.11. Fragestellung 11

Für den therapeutischen Nutzen des Einsatzes eines PCR-Tests im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei beatmeten Patienten mit nosokomialer Pneumonie liegt **Evidenz sehr niedriger Qualität** aus drei randomisierten Studien (Datie 2022, Fartoukh 2023, Salina 2022) vor. Eine Studie (Datie 2023), welche den Einschluss von Patienten mit nosokomialer Pneumonie bei 23 % von 208 Studienteilnehmern berichtet, konnte eine relevante Verringerung der Behandlungsdauer mit Antibiotika um 34 Stunden zeigen. Dieser Vorteil konnte in 2 weiteren Studien mit kritisch kranken beatmeten SARS-Cov2-Patienten mit Pneumonie (Fartoukh 2023) bzw. Patienten mit Verdacht einer pulmonaren Infektion (Salina 2022) nicht bestätigt werden. Unterschiede in der Sterblichkeit konnten in keiner der Studien gezeigt werden. Zur Deeskalation liegen ausschließlich Informationen aus der PCR-Gruppe einer Studie (Datie 2023) vor.

Die Qualität der Evidenz wurde aus mehreren Gründen abgewertet:

- Aufgrund von **Indirektheit** da zu Studieneinschluss nur 23 % der Patienten eine nosokomiale Pneumonie aufweisen und keine Informationen zur Beatmung berichtet werden (Datie 2022) oder kritisch kranke, größtenteils beatmete Patienten mit schwerer SARS-CoV-2-Pneumonie eingeschlossen wurden (Fartouk 2023) (Abwertung um 1 Kategorie). Die Studie von Salina 2022 schloss nicht-intubierte Patienten mit BAL-Untersuchungen aufgrund des Verdachtes einer pulmonaren Infektion (ohne nosokomiale Pneumonie und Beatmung) ein, so dass eine Abwertung um 2 Kategorien erfolgte.
- Aufgrund von **Inkonsistenz**, da Patienten mit sehr unterschiedlichen Indikationen eingeschlossen wurden und daher die Sterblichkeit zwischen 5 und 33 % variierte und
- Aufgrund von **schwerwiegenden** Studienlimitationen aufgrund hoher Einschränkungen der Studienqualität in 1 Studie (v.a. nicht-verblindete Therapiezuweisung in der quasi-randomisierten Studie) und moderate Einschränkungen mit einer fehlenden Verblindung von Behandlern, Patienten und Endpunkterfassern in 2 weiteren Studien.

Tabelle 75: GRADE-Evidenzprofil zum therapeutischen Nutzen einer Multiplex-PCR im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik bei erwachsenen beatmeten Patienten mit Verdacht auf nosokomiale beatmungsassoziierte Pneumonie (Unterschiede wurden hervorgehoben) (Fragestellung 11)

Studien	Studien-limitationen	Inkonsistenz	Indirektheit	Unzureichende Präzision	Publikations-bias	Anzahl der Patienten	Relatives Risiko RR (95 %-KI) / Ergebnisse (mit vs. ohne PCR)	Risiko ohne vs. mit PCR (mit 95%-KI) per 1000 Patienten	Qualität (GRADE)
							30-Tage		
Sterblichkeit									
3 ^a	Schwer-wiegend ^b	Schwer-wiegend ^c	Schwer-wiegend ^d	n.s. ^e	n.s.	1003 ^a	RR 1,05 (0,73-1,52)	Kein Unterschied	⊕○○○ Sehr niedrig
Behandlungsdauer									
Behandlung mit Antibiotika									
3	n.s.	Schwer-wiegend ^c	Schwer-wiegend ^f	n.s.	n.s.	208	<i>Darie 2002: 127±88 vs. 161±124 Stunden</i>	34 Stunden weniger mit PCR	⊕⊕○○ Niedrig
	n.s.		Schwer-wiegend ^g			188	<i>Fartoukh 2023: 11 (IQR 5- 27) vs. 10 (5-22) Tage</i>	Kein Unterschied	⊕⊕○○ Niedrig
	Schwer-wiegend ^b		Schwer-wiegend ^h			605	<i>Salina 2022: 11 (IQR 7–17) vs. 14 (IQR 7–20) Tage</i>	Kein Unterschied	⊕⊕⊕○ Sehr niedrig
<p>a: In die Metaanalyse wurden Ergebnisse aus 2 Studien mit 398 Patienten und Vergleichen zwischen einer Gruppe mit vs. ohne PCR eingeschlossen, in einer weiteren 3. Studie verstarben insgesamt 5 % (30 von 605) Patienten, gruppenweise Ergebnisse liegen nicht vor</p> <p>b: Hohe Einschränkungen der Studienqualität in 1 Studie (v.a. nicht-verblindete Therapiezuweisung), moderate Einschränkungen (v.a. fehlenden Verblindung von Behandlern, Patienten und Endpunkterfassern) in 2 weiteren Studien (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>c: Sterblichkeit schwankte aufgrund der verschiedenen Einschlusskriterien an die Patienten zwischen 5 und 33 % (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>d: Auftreten einer nosokomialen Pneumonie bei 23 % der Patienten wird für 1 Studie, Beatmung in einer 1. Studie berichtet (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>e: in keiner Studie konnte ein Unterschied gezeigt werden, daher keine weitere Abwertung</p> <p>f: Patienten mit Verdacht auf Pneumonie bei Aufnahme ins Krankenhaus, Nachweis einer nosokomialen Pneumonie bei 23 % der Patienten, keine Informationen zur Beatmung (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>g: kritisch kranke Patienten mit schwerer SARS-CoV-2 - Pneumonie auf der Intensivstation, die größtenteils beatmet wurden (Abwertung um 1 Kategorie)</p> <p>h: nicht-intubierte Patienten mit BAL-Untersuchungen aufgrund des Verdachtes einer pulmonaren Infektion (Abwertung um 2 Kategorien)</p> <p>BAL: Bronchoalveolar Lavage; IQR: Intraquartilrange; ITS: Intensivstation; KI: Konfidenzintervall; n.s.: es konnten keine schwerwiegenden Einschränkungen identifiziert werden; PCR: Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction); RR: Relatives Risiko</p>									

5.8. Recherchestrategien

5.8.1. Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien

Tabelle 76: Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie (Suche im September 2022)

Fachgesellschaft	Link und Suchstring	Anzahl geprüfter Leitlinien
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF	https://www.awmf.org/leitlinien.html nosokomiale Pneumonie	55 gescreent, 1*(11) (Langfassung, Leitlinienreport und Evidenzbericht von 2017)
Guidelines International Network, GIN	https://g-i-n.net/library/international-guidelines-library Pneumonia	32 gescreent, 2 eligible (10, 11)
National Institute for Health and Care Excellence, NICE	www.nice.org.uk Healthcare-Associated Pneumonia (last 3 years) hospital acquired Pneumonia (published, last 3 years)	33 screened, 2 eligible (10, 12)
Infectious Diseases Society of America	https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/	11 current guidelines for the respiratory organ system) gescreent, 1 eligible(8)

5.8.2. Recherche nach aggregierter Evidenz

Medline

Tabelle 77: Recherche nach aggregierter Evidenz in Medline (Ovid) zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie

Nr.	Suchbegriffe (25.08.2022) – Medline	Treffer
1	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	5309
2	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti,ab.	18 198
3	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care or long-term care) and (infection\$ or pneumon\$ or adverse event\$)).ti,ab.	243 546
4	OR/1-3	280 587
5	systematic review.ti	
6	Systematic review.pt.	
7	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
8	Meta analysis.pt.	
9	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
10	or/5-9	296 782
11	4 and 10	596

Tabelle 78: Aktualisierte Recherche nach aggregierter Evidenz in Medline (Ovid) zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie

Nr.	Suchbegriffe (07.03.2023) – Medline	Treffer
1	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
2	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti	
3	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care or long-term care) and (infection\$ or pneumon\$ or adverse event\$)).ti	
4	OR/1-3	31939
5	systematic review.ti	
6	Systematic review.pt.	
7	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
8	Meta analysis.pt.	
9	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
10	or/5-9	315 398
11	4 and 10	629

CENTRAL

Tabelle 79: Recherche nach aggregierter Evidenz in CENTRAL zum Themengebiet nosokomiale Pneumonie

Nr.	Suchbegriffe (25.08.2021) - CENTRAL	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	491
#2	nosocomial near/3 (infection* or pneumon*)	1602
#3	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 infection	3594
#4	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 pneumon*	3068
#4	#1 or #2 or #3 or #4	7292
	459 Cochrane Reviews und 25 Protokolle exportiert	

HTA-Berichte

Suche nach HTA-Berichten im Centre for Reviews and Dissemination (24.08.2022)

((nosocomial):TI) and ((Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN HTA: 3 Ergebnisse

Suche in der International HTA Database (<https://database.inahta.org/search/advanced>) (23.9.2022)

(nosocomial or healthcare or hospital or ventilation or intensive care)[Keywords] AND (pneumonia)[Keywords] : 2 results

IQWIG

<https://www.iqwig.de/>

Suchbegriff nosokomiale Pneumonie (24.08.2022): 4 Projekte

Epistemonikos

Suche am 1.9.2022

(title:((nosocomial AND (infection* OR pneumon*)) AND ((Antimicrobial OR antibiotic OR diagnostic) AND stewardship)) OR abstract:((nosocomial AND (infection* OR pneumon*)) AND ((Antimicrobial OR antibiotic OR diagnostic) AND stewardship)))): 8 Systematic reviews

5.8.3. Themenspezifische Recherchen

Fragestellung 1

Tabelle 80: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 1

Nr.	Suchbegriffe (14.09.2022) – Medline	Treffer
1	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
2	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti,ab.	
3	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care or long-term care) and (infection\$ or pneumon\$ or adverse event\$)).ti,ab.	
4	OR/1-3	281 285
5	exp Antimicrobial Stewardship/	
6	exp Drug utilization review	
7	((Antimicrobial or antibiotic or diagnostic) adj3 stewardship).ti,ab	
8	OR/5-7	10140
9	4 and 8	2627
10	randomi*ed controlled trial.pt.	
11	controlled clinical trial.pt.	
12	randomi*ed.ab.	
13	placebo.ab.	
14	propensity matched.ti,ab.	
15	stepped-wedge.ti,ab.	
16	randomly.ab.	
17	Trial.ti.	
18	groups.ab.	
19	or/10-18	296 782
20	9 and 19	347

Ab 2015: 247 Referenzen

Tabelle 81: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 1

Nr.	Suchbegriffe (14.09.2022) - CENTRAL	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	491
#2	MeSH descriptor: [Antimicrobial Stewardship] explode all trees	1602
#3	MeSH descriptor: [Drug Utilization Review] explode all trees	3594
#4	#2 or #3	7292

Nr.	Suchbegriffe (14.09.2022) - CENTRAL	Treffer
	2 RCTs (Hellyer 2016 und 2020) identifiziert	

Fragestellung 2

Tabelle 82: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 2

Nr.	Suchbegriffe (10.10.2022) – Medline (Ovid)	Treffer
1	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
2	(Lung OR pulmonary OR (acute AND respiratory AND distress AND syndrome) OR (adult AND respiratory AND distress AND syndrome) OR adult respiratory distress syndrome OR HAP OR pleuropneumon* OR bronchopneumon* OR pneumon* OR pneumonia OR oropharyng* OR tracheo*OR Ventilate* OR Mechanic* OR lavage).ti,ab	
3	(hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care).ti,ab.	
4	OR/1-3	1 570 339
5	(HSV OR Herpes simplex OR Herpe* OR simplex OR herpetic).ti,ab	4
6	Exp Herpes simplex /	5
7	(5 OR 6)	101 174
8	exp antiviral Agents/	
9	(Antiviral therapy).ti,ab	
10	(aciclovir OR acyclovir OR valaciclovir OR valchlor OR valacyclovir OR valaciclovir OR valacyclovir OR famciclovir OR famciclovir).ti,ab	
11	OR/8-10	396 889
12	4 and 7 and 11	1386
13	randomi*ed controlled trial.pt.	
14	controlled clinical trial.pt.	
15	randomi*ed.ab.	
16	placebo.ab.	
17	propensity matched.ti,ab.	
18	stepped-wedge.ti,ab.	
19	randomly.ab.	
20	Trial.ti.	
21	groups.ab.	
22	systematic review.ti	
23	Systematic review.pt.	
242	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
25	Meta analysis.pt.	
26	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
27	or/13-26	
23	12 and 27	176

Tabelle 83: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 2

Nr.	Suchbegriffe (10.10.2022) - CENTRAL	Treffer
#1	(HSV OR Herpes OR Herpes simplex OR simplex OR herpetic) AND (aciclovir OR acyclovir OR valaciclovir OR valchlor OR valacyclovir OR valaciclovir OR valacyclovir OR famciclovir OR famciclovir) AND (Lung OR pulmonary OR (acute AND respiratory AND distress AND syndrome) OR (adult AND respiratory AND distress AND syndrome) OR adult respiratory distress syndrome OR HAP OR pleuropneumonia OR bronchopneumonia OR pneumonia OR oropharyngeal OR tracheo OR Ventilation OR Mechanic OR lavage)	
	15 Cochrane Reviews and 37 Trials exportiert	

Fragestellung 3

Tabelle 84: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 3

Nr.	Suchbegriffe (09.01.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	Healthcare-Associated Pneumonia/	
2	(ventilator associated pneumonia OR VAP OR respiratory infection OR respiratory tract OR low respiratory tract infection OR LRTI OR hospital acquired pneumonia OR HAP OR nosocomial pneumonia).ti,ab	
3	OR/1-2	77091
4	(aerosol* OR inhal* OR nebuli*).ti,ab	
5	(tobramycin OR gentamicin OR amikacin OR imipenem-cilastatin OR ceftazidime OR fluoroquinolones OR colistin OR antibiot*).ti,ab	
6	Anti-Bacterial Agents/	
6	4 and (5 or 5)	4877
8	3 and 7	673
9	randomi*ed controlled trial.pt.	
10	controlled clinical trial.pt.	
11	randomi*ed.ab.	
12	propensity matched.ti,ab.	
13	stepped-wedge.ti,ab.	
14	randomly.ab.	
15	systematic review.ti	
16	Systematic review.pt.	
17	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
18	Meta analysis.pt.	
19	or/9-18	136466
19	8 and 19	130
20	limit 20 to yr="2020 -Current" (Suche in Tang war 05/2020)	14

Tabelle 85: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 3

Nr.	Suchbegriffe (09.01.2023) – CENTRAL	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees	
#2	aerosol* OR inhal* OR nebuli*	
#3	#1 and #2	378
#4	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#5	nosocomial near/3 (infection* or pneumon*)	
#6	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 infection	
#7	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 pneumon*	
#8	#5 or #6 or #7 or #8	10116
#9	#3 and #8	57
9 Cochrane Reviews und 5 trials exportiert (2020-2023)		

Fragestellung 4

Tabelle 86: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 4

Nr.	Suchbegriffe (15.11.2022) – Medline (Ovid)	Treffer
1	Healthcare-Associated Pneumonia/	
2	(Lung or pulmonary or (adult and respiratory and distress and syndrome) or HAP or pneumon* or pneumonia or Ventilat*).ti,ab.	
3	(Sepsis or bacteraemia or bloodstream infection).ti	
4	Sepsis/	
5	OR/1-4	1229085
6	(Gram-negative or multidrug-resistant or pseudomonas aeruginosa or severe or shock).ti	
7	Gram-Negative Bacterial Infections/	
8	Drug Resistance, Multiple, Bacterial/	
9	gram-negative bacteria/ or pseudomonas aeruginosa/	
10	OR/6-9	324 531
11	5 and 10	46 695
12	exp Anti-Bacterial Agents/	
13	combination*.ti	
14	12 and 13	49 496
15	11 and 14	6693
16	randomi*ed controlled trial.pt.	
17	controlled clinical trial.pt.	
18	randomi*ed.ab.	
19	(monotherapy or single* or alone or mono*).ti	
20	propensity matched.ti,ab.	
21	stepped-wedge.ti,ab.	
22	randomly.ab.	

Nr.	Suchbegriffe (15.11.2022) – Medline (Ovid)	Treffer
23	(prospective and (study or trial)).ti	
24	systematic review.ti	
25	Systematic review.pt.	
26	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
27	Meta analysis.pt.	
28	or/16-27	
29	15 and 28	202

Tabelle 87: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 4

Nr.	Suchbegriffe (15.11.2022) - CENTRAL	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#2	Combination	
#3	#1 and #2	4265
#4	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#5	nosocomial near/3 (infection* or pneumon*)	
#6	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 infection	
#7	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 pneumon*	
#8	MeSH descriptor: [Sepsis] explode all trees	
#9	#5 or #6 or #7 or #8	14730
#10	MeSH descriptor: [Gram-Negative Bacterial Infections] explode all trees	
#11	MeSH descriptor: [Drug Resistance, Multiple, Bacterial] explode all trees	
#12	#10 or #11	7459
#13	#4 and #9 and #12	43
75 Cochrane Reviews und 191 trials exportiert		

Fragestellung 5

Tabelle 88: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 5

Nr.	Suchbegriffe (06.02.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	Healthcare-Associated Pneumonia/	
2	(ventilator associated pneumonia OR VAP OR respiratory infection OR respiratory tract OR low respiratory tract infection OR LRTI OR hospital acquired pneumonia OR HAP OR nosocomial pneumonia).ti,ab	
3	OR/1-2	77350
4	(de-escalation*).ti,ab	2434
5	4 and 5	124
6	limit 5 to yr="2035 -Current" (letzte Suche in systematischen Übersichten)	61

Tabelle 89: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 5

Nr.	Suchbegriffe (06.02.2023) – CENTRAL	Treffer
#1	de-escalation*	779
#2	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#3	nosocomial near/3 (infection* or pneumon*)	
#4	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 infection	
#5	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 pneumon*	
#6	#2 or #3 or #4 or #5	10229
#7	#1 and #6	33
1 potentially eligible Cochrane Reviews und 16 trials exportiert (2015-2023)		

Fragestellung 6

Tabelle 90: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 6

Nr.	Suchbegriffe (27.02.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	((Short or long or prolonged) and (course* or duration) and antibiotic*).ti.	214
2	(("7" or "8") and (("10" or "11" or "12" or "13" or "14" or "15") and day*)).ti.	279
3	1 or 2	492
4	randomi*ed controlled trial.pt.	
5	controlled clinical trial.pt.	
6	randomi*ed.ab.	
7	propensity matched.ti,ab.	
8	randomly.ab.	
9	Trial.ti.	
10	groups.ab	
11	or/4-10	
12	3 and 11	209

Tabelle 91: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 6

Nr.	Suchbegriffe (27.02.2023) – CENTRAL	Treffer
#1	((Short or long or prolonged) and (course* or duration) and antibiotic*)	3633
#2	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#3	nosocomial near/3 (infection* or pneumon*)	
#4	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 infection	
#5	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 pneumon*	
#6	#2 or #3 or #4 or #5	10229
#7	#1 and #6	482
Screenen der Titel von 178 trials und nach Relevanz 20 wichtigste der 287 Cochrane Reviews (Export aus CENTRAL z.Z. nicht möglich)		

Fragestellung 7

Tabelle 92: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 7

Nr.	Suchbegriffe (21.03.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	Exp beta-Lactams/	
2	antibiotic.ti	
3	(prolonged or intermittent or dosage strateg*).ti	
4	(1 or 2) and 3	292
5	infectious disease* or critically ill or sepsis or septic shock or high glomerular filtration rate or multiresistant pathogen).ti.	
6	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
7	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti.	
8	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care or long-term care) and (infection\$ or pneumon\$)).ti	
9	critical* ill.ti	
10	Or/5-9	108 226
11	systematic review.ti	
12	Systematic review.pt.	
13	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
14	Meta analysis.pt.	
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
16	randomi*ed controlled trial.pt.	
17	controlled clinical trial.pt.	
18	randomi*ed.ab.	
19	propensity matched.ti,ab.	
20	randomly.ab.	
21	Trial.ti.	
22	groups.ab	
23	or/11-22	
12	4 and 10 and 23	13

Tabelle 93: Recherche in CENTRAL zur Fragestellung 7

Nr.	Suchbegriffe (21.03.2023) – CENTRAL	Treffer
#1	(prolonged or intermittent or dosage strateg*)	
#2	MeSH descriptor: [Healthcare-Associated Pneumonia] explode all trees	
#3	nosocomial near/3 (infection* or pneumon*)	
#4	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 infection	
#5	(hospital* or ventilat* or inpatient* or intensive care or long-term care) near/3 pneumon*	
#6	#2 or #3 or #4 or #5	
#7	#1 and #6	

Nr.	Suchbegriffe (21.03.2023) – CENTRAL	Treffer
#8	MeSH descriptor: [beta-Lactams] explode all trees	
#9	#7 and #8	73
Screenen der Titel von 20 Cochrane Reviews und 53 trials, Import von 11 Studien		

Fragestellung 8

Tabelle 94: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 8

Nr.	Suchbegriffe (18.04.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	Bacteriological Techniques/ae, de, mt [Adverse Effects, Drug Effects, Methods]	
2	Bronchoalveolar Lavage/	
3	Bronchoscopy/ae, co, mt, mo [Adverse Effects, Complications, Methods, Mortality]	
4	(invasive adj3 noninvasive).ti.	
5	(diagnostic* adj3 (technique* or test*)).ti.	
6	OR/1-5	28169
7	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
8	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti.	
9	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care or long-term care) and (infection\$ or pneumon\$)).ti	
10	criticall* ill.ti	
11	Or/7-10	50 607
12	systematic review.ti	
13	Systematic review.pt.	
14	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
15	Meta analysis.pt.	
16	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
17	randomi*ed controlled trial.pt.	
18	controlled clinical trial.pt.	
19	randomi*ed.ab.	
20	propensity matched.ti,ab.	
21	randomly.ab.	
22	Trial.ti.	
23	groups.ab	
24	or/12-23	
25	6 and 11 and 24	70

Suche am 18.04.2023 in **Epistemonikos**

(title:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) AND (title:(bronchoscopy) OR abstract:(bronchoscopy))) OR abstract:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND

pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) AND (title:(bronchoscopy) OR abstract:(bronchoscopy))) : 10 Systematic reviews

(title:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) OR abstract:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)))) AND (title:(invasive AND noninvasive) OR abstract:(invasive AND noninvasive)): 14 systematic reviews

(title:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) OR abstract:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)))) AND (title:(diagnostic* AND (technique* OR test*)) OR abstract:(diagnostic* AND (technique* OR test*))) : 57 systematic reviews

(title:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) OR abstract:((title:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia) OR abstract:((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)))) AND (title:(respiratory secretions) OR abstract:(respiratory secretions)): 10 systematic reviews

Fragestellung 9

Tabelle 95: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 9

Nr.	Suchbegriffe (8.05.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	Exp Procalcitonin/	
2	procalcitonin.ti	
3	OR/1-2	3977
4	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
5	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti.	
6	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care or long-term care) and (infection\$ or pneumon\$)).ti	
7	critical* ill.ti	
8	Or/7-10	50 746
9	systematic review.ti	
10	Systematic review.pt.	
11	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
12	Meta analysis.pt.	
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
14	randomi*ed controlled trial.pt.	
15	controlled clinical trial.pt.	
16	randomi*ed.ab.	
17	propensity matched.ti,ab.	
18	randomly.ab.	
19	Trial.ti.	
20	groups.ab	

Nr.	Suchbegriffe (8.05.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
21	or/9-20	
25	3 and 8 and 21	105

Suche am 8.05.2023 in Epistemonikos

(title:(title:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) OR abstract:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) AND (title:(procalcitonin) OR abstract:(procalcitonin))) OR abstract:(title:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) OR abstract:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) AND (title:(procalcitonin) OR abstract:(procalcitonin))))): 14 systematic reviews

(title:(title:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) OR abstract:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) AND (title:(procalcitonin) OR abstract:(procalcitonin))) OR abstract:(title:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) OR abstract:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) AND (title:(procalcitonin) OR abstract:(procalcitonin)))) AND (title:(random*) OR abstract:(random*)) 1) (title:(title:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) OR abstract:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) AND (title:(procalcitonin) OR abstract:(procalcitonin))) OR abstract:(title:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia)) OR abstract:((((nosocomial* OR ventilator* OR hospital*) AND pneumonia))) AND (title:(procalcitonin) OR abstract:(procalcitonin)))) AND (title:(random*) OR abstract:(random*)) 2) AND (title:(random*) OR abstract:(random*))): 46 studies

Fragestellung 10

Tabelle 96: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 10 (diagnostische Güte)

Nr.	Suchbegriffe (20.06.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	(invasive adj3 (aspergillosis or aspergillus)).ti.	
2	invasive pulmonary aspergillosis/	
3	1 or 2	3321
4	(infectious disease* or critically ill or ICU or intensive care).ti.	
5	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
6	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti.	
7	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care) and (infection\$ or pneumon\$)).ti	
8	Or/4-7	116200
9	3 and 8	154
10	systematic review.ti	
11	Systematic review.pt.	
12	(meta-analy* or metaanaly*).ti	
13	Meta analysis.pt.	
14	Cochrane database of systematic reviews.jn.	
12	9 and 15	4

Tabelle 97: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 10 (therapeutischer Nutzen bei positivem Test)

Nr.	Suchbegriffe (20.06.2023) – Medline (Ovid)	Treffer
1	(invasive adj3 (aspergillosis or aspergillus)).ti.	
2	invasive pulmonary aspergillosis/	
3	1 or 2	3321
4	(infectious disease* or critically ill or ICU or intensive care).ti.	
5	exp Healthcare-Associated Pneumonia/	
6	(nosocomial adj3 (infection\$ or pneumon\$)).ti.	
7	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care) and (infection\$ or pneumon\$)).ti	
8	Or/4-7	116200
9	3 and 8	154
10	(Isavuconazole or voriconazole or posaconazole or micafungin or caspofungin or liposomal or amphotericin).ti,ab	
11	Antifungal Agents/	
12	10 or 11	
12	9 and 12	4

Suche in **Epistemonikos** am 20.06.2023:

title:(nosocomial* OR ventilator* OR hospital* OR intensive care OR critically ill) AND (title:(aspergillosis OR aspergillus) OR abstract:(aspergillosis OR aspergillus))

9 systemtic Reviews

title:(Isavuconazole OR voriconazole OR posaconazole OR micafungin OR caspofungin OR liposomal OR amphotericin) AND title:(antifungal) AND (title:(aspergillosis OR aspergillus) OR abstract:(aspergillosis OR aspergillus))

Fragestellung 11

Tabelle 98: Recherche in Medline (Ovid) zur Fragestellung 11

#1	Suchbegriffe (21.08.2023) – Medline (PubMed)	Treffer
1	multiplex[Title/Abstract] OR PCR[Title/Abstract] OR polymerase[Title/Abstract]	889 199
2	Healthcare-Associated Pneumonia[MeSH Major Topic]	
3	infectious disease[Title] OR critically ill[Title] OR ICU[Title] OR intensive care[Title]	
4	((hospital\$ or ventilat\$ or inpatient\$ or intensive care) and (infection\$ or pneumon\$)).ti	
5	#2 or #3 or #4	147 668
6	#1 and #5	11 886
7	Filters applied: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	152

Suche in **Epistemonikos** am 21.8.2023

title:(nosocomial* OR ventilator* OR hospital* OR intensive care OR critically ill) AND (title:(multiplex OR PCR or polymerase) OR abstract:(multiplex OR PCR or polymerase)): 194 Ergebnisse

5.9. Liste der eingeschlossenen Arbeiten

5.9.1. Fragestellung 1

Systematische Übersichten

Ambaras Khan 2018

Ambaras Khan R, Aziz Z. Antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2018;72(10):e13245.

Eingeschlossene Studien:

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10:78-88.

Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infect Dis Clin Pract.* 2013;21:172-176.

Joung MK, Lee J, Moon S, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2011;15:79-86.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.* 2007;33:1533-1540.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care.* 2008;23:82-90.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129:1210-1218.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma.* 2009;66:1343-1348.

Khan RA, Aziz Z. A retrospective study of antibiotic de-escalation in patients with ventilator-associated pneumonia in Malaysia. *Int J Clin Pharm.* 2017;39:906-912.

Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004;32:2183-2190.

Davey 2017

Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.

Eingeschlossene Studien:

Abramowitz_PW, Nold_EG, Hatfield_SM. Use of clinical pharmacists to reduce cefamandole, cefoxitin and ticarcillin costs. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1982;39:1176-80.

Adachi_W, Bolding_F, Armstrong_R. Experience with vancomycin education and order sheet to limit vancomycin use. *Hospital Pharmacy* 1997;32:1370-3.

Akenroye_AT, Baskin_MN, Samnaliev_M, Stack_AM. Impact of a bronchiolitis guideline on ED resource use and cost: a segmented time-series analysis. *Pediatrics* 2014;133:e227-34.

Aldeyab_M, Kearney_M, Scott_M, Aldiab_M, Alahmadi_Y, Darwish Elhajji_F, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012;67:2988-96.

Aldeyab_MA, Scott_MG, Kearney_MP, Alahmadi_YM, Magee_FA, Conlon_G, et al. Impact of an enhanced antibiotic stewardship on reducing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in primary and secondary healthcare settings. *Epidemiology and Infection* 2014;142:494-500.

Ananda-Rajah_MR, McBryde_ES, Buising_KL, Redl_L, Macisaac_C, Cade_JF, et al. The role of general quality improvement measures in decreasing the burden of endemic MRSA in a medical-surgical intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2010;36:1890-8.

Annane_D, Maxime_V, Faller_JP, Mezher_C, Clec'h_C, Martel_P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013;3:e002186.

Ansari_F, Gray_K, Nathwani_D, Phillips_G, Ogston_S, Ramsay_C, et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52(5):842-8.

Avorn_J, Soumerai_SB, Taylor_W, Wessels_MR, Janousek_J, Weiner_M. Reduction of incorrect antibiotic dosing through a structured educational order form. *Archives of Internal Medicine* 1988;148:1720-4. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43(2):261-6.

Bailey_TC, Ritchie_DJ, McMullin_ST, Kahn_M, Reichley_RM, Casabar_E, et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997;17(2):277-81.

Bantar_C, Franco_D, Hel_C, Vesco_E, Arango_C, Izaguirre_M, et al. Does a reduction in antibiotic consumption always represent a favorable outcome from an intervention program on prescribing practice?. *International Journal of Infectious Diseases* 2006;10:231-5.

Barlow_G, Nathwani_D, Williams_F, Ogston_S, Winter_J, Jones_M, et al. Reducing door-to-antibiotic time in community-acquired pneumonia: Controlled before-and-after evaluation and cost-effectiveness analysis. *Thorax* 2007;62(1):67-74.

Bassetti_M, Righi_E, Ansaldi_F, Molinari_MP, Rebesco_B, McDermott_JL, et al. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *Journal of Chemotherapy* 2009;21:633-8.

Baysari_MT, Oliver_K, Egan_B, Li_L, Richardson_K, Sandaradura_I, et al. Audit and feedback of antibiotic use: utilising electronic prescription data. *Applied Clinical Informatics* 2013;4:583-95.

Bell_S, Davey_P, Nathwani_D, Marwick_C, Vadiveloo_T, Sneddon_J, et al. Risk of Acute Kidney Injury with gentamicin as surgical prophylaxis. *JASN Journal of the American Society of Nephrologists* 2014;25:2625-32.

Belliveau_PP, Rothman_AL, Maday_CE. Limiting vancomycin use to combat vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *American Journal of Health-System Pharmacy* 1996;53(13):1570-5.

Benson_JM. Incorporating pharmacy student activities into an antimicrobial stewardship program in a long-term acute care hospital. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2014;71:227-30.

Berild_D, Ringertz_SH, Aabyholm_G, Lelek_M, Fosse_B. Impact of an antibiotic policy on antibiotic use in a paediatric department. Individual based follow-up shows that antibiotics were chosen according to diagnoses and bacterial findings. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002;20:333-8.

Borde_JP, Kafer_K, Steib-Bauert_M, Vach_W, Geibel-Zehender_A, Busch_H, et al. Feasibility and impact of an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a tertiary care university medical center. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:201.

Borde_JP, Batin_N, Rieg_S, Feik_R, Reimling_C, Kern_WV, et al. Adherence to an antibiotic stewardship bundle targeting *Staphylococcus aureus* blood stream infections at a 200-bed community hospital. *Infection* 2014;42(4):713-9.

Borde_JP, Kern_WV, Hug_M, Steib-Bauert_M, With_KD, Busch_HJ, et al. Implementation of an intensified antibiotic stewardship programme targeting third-generation cephalosporin and fluoroquinolone use in an emergency medicine department. *Emergency Medicine Journal (EMJ)* 2015;32(7):509-15.

Borde_JP, Litterst_S, Ruhnke_M, Feik_R, Hubner_J, deWith_K, et al. Implementing an intensified antibiotic stewardship programme targeting cephalosporin and fluoroquinolone use in a 200-bed community hospital in Germany. *Infection* 2015;43(1):45-50.

Bouadma_L, Luyt_CE, Tubach_F, Cracco_C, Alvarez_A, Schwebel_C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.

Bouza_E, Sousa_D, Munoz_P, Rodriguez-Creixems_M, Fron_C, Lechuz_JG. Bloodstream infections: a trial of the impact of diCeren methods of reporting positive blood culture results. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39(8):1161-9.

Bouza_E, Torres_MV, Radice_C, Cercenado_E, de_Diego_R, Sanchez-Carrillo_C, et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial use in ventilator-associated pneumonia. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:382-7.

Bradley_SJ, Wilson_ALT, Allen_MC, Sher_HA, Goldstone_AH, Scott_GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;43(2):261-6.

Bruins_M, Oord_H, Bloembergen_P, Wolfhagen_M, Casparie_A, Degener_J, et al. Lack of effect of shorter turnaround time of microbiological procedures on clinical outcomes: a randomised controlled trial among hospitalised patients in the Netherlands. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2005;24(5):305-13.

Buising_KL, Thursky_KA, Robertson_MB, Black_JF, Street_AC, Richards_MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship - reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;62:608-16.

Buising_KL, Thursky_KA, Black_JF, MacGregor_L, Street_AC, Kennedy_MP, et al. Improving antibiotic prescribing for adults with community acquired pneumonia: Does a computerised decision support system achieve more than academic detailing alone? A time series analysis. *BMC Medical Informatics & Decision Making* 2008;8:35. [DOI: [10.1186/1472-6947-8-35](https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-35)]

Bunz_D, Gupta_S, Jewesson_P. Metronidazole cost containment: a two-stage intervention. *Hospital Formulary* 1990;25(11):1167-77.

Burton_ME, Ash_CL, Hill_DP, Handy_T, Shepherd_MD, Vasko_MR. A controlled trial of the cost benefit of computerized Bayesian aminoglycoside administration. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1991;49(6):685-94.

Buyle_F, Vogelaers_D, Peleman_R, Van_Maele_G, Robays_H. Implementation of guidelines for sequential therapy with fluoroquinolones in a Belgian hospital. *Pharmacy World & Science* 2010;32:404-10.

Calfee_DP, Brooks_J, Zirk_NM, Giannetta_ET, Scheld_WM, Farr_BM. A pseudo-outbreak of nosocomial infections associated with the introduction of an antibiotic management programme. *Journal of Hospital Infection* 2003;55(1):26-32.

Calil_R, Marba_ST, Von_Nowakowski_A, Tresoldi_AT. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educational measures and restriction in the use of cephalosporins. *American Journal of Infection Control* 2001;29(3):133-8.

Camins_BC, King_MD, Wells_JB, Gooze_HL, Patel_M, Kourbatova_EV, et al. Impact of an antimicrobial utilization program on antimicrobial use at a large teaching hospital: a randomized controlled trial. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009;30:931-8.

Carling_P, Fung_T, Killion_A, Terrin_N, Barza_M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2003;24(9):699-706.

Chan_YY, Lin_TY, Huang_CT, Deng_ST, Wu_TL, Leu_HS, et al. Implementation and outcomes of a hospital-wide computerised antimicrobial stewardship programme in a large medical centre in Taiwan. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2011;38(6):486-92.

Chan_S, Hossain_J, Di_Pentima_MC. Implications and impact of prior authorization policy on vancomycin use at a tertiary pediatric teaching hospital. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2015;34(5):506-8.

Chandy_SJ, Naik_GS, Charles_R, Jeyaseelan_V, Naumova_EN, Thomas_K, et al. The impact of policy guidelines on hospital antibiotic use over a decade: A segmented time series analysis. *PLoS ONE* 2014;9(3):e92206.

Charbonneau_P, Parienti_JJ, Thibon_P, Ramakers_M, Daubin_C, du Cheyron_D, et al. Fluoroquinolone use and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42(6):778-84.

Cheng_VCC, To_KKW, Li_IWS, Tang_BSF, Chan_JFW, Kwan_S, et al. Antimicrobial stewardship program directed at broad-spectrum intravenous antibiotics prescription in a tertiary hospital. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2009;28:1447-56.

Christ-Crain_M, Jaccard-Stolz_D, Bingisser_R, Gencay_MM, Huber_PR, Tamm_M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363(9409):600-7.

Christ-Crain_M, Stolz_D, Bingisser_R, Muller_C, Miedinger_D, Huber_PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006;174(1):84-93.

Chu_LA, Bratzler_DW, Lewis_RJ, Murray_C, Moore_L, Shook_C, et al. Improving the quality of care for patients with pneumonia in very small hospitals. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(3):326-32.

Clerc_O, Prod'hom_G, Senn_L, Jaton_K, Zanetti_G, Calandra_T, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and PCR-based rapid diagnosis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; Vol. 20, issue 4:355-60.

Climo_MW, Israel_DS, Wong_ES, Williams_D, Coudron_P, Markowitz_SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Annals of Internal Medicine* 1998;128(12 Pt 1):989-95.

Connor_DM, Binkley_S, Fishman_NO, Gasink_LB, Linkin_D, Lautenbach_E. Impact of automatic orders to discontinue vancomycin therapy on vancomycin use in an antimicrobial stewardship program. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2007;28:1408-10.

Cook_PP, Rizzo_S, Gooch_M, Jordan_M, Fang_X, Hudson_S. Sustained reduction in antimicrobial use and decrease in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* infections following implementation of an electronic medical record at a tertiary-care teaching hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66:205-9.

Cook_PP, Gooch_M, Rizzo_S. Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: a 10-year study. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2011;55:5597-601.

Cortoos_PJ, Gilissen_C, Mol_PG, Van den_Bossche_F, Simoens_S, Willems_L, et al. Empirical management of community-acquired pneumonia: impact of concurrent A/H1N1 influenza pandemic on guideline implementation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66:2864-71.

Danaher_PJ, Milazzo_NA, Kerr_KJ, Lagasse_CA, Lane_JW. The Antibiotic Support Team - a successful educational approach to antibiotic stewardship. *Military Medicine* 2009;174:201-5.

Dancer_S, Kirkpatrick_P, Corcoran_D, Christison_F, Farmer_D, Robertson_C. Approaching zero: Temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013;41:137-42.

Dean_NC, Silver_MP, Bateman_KA, James_B, Hadlock_CJ, Hale_D. Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine* 2001;110(6):451-7.

Dean_NC, Bateman_KA, Donnelly_SM, Silver_MP, Snow_GL, Hale_D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest* 2006;130(3):794-9.

de_Champs_C, Franchineau_P, Gourgand_JM, Loriette_Y, Gaulme_J, Sirot_J. Clinical and bacteriological survey after change in aminoglycoside treatment to control an epidemic of *Enterobacter cloacae*. *Journal of Hospital Infection* 1994;28(3):219-29.

Dempsey_CL. Nursing home-acquired pneumonia: outcomes from a clinical process improvement program. *Pharmacotherapy* 1995;15(1 Pt 2):33S-8S.

Ding_J, Chen_Z, Feng_K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *International Journal of Medical Sciences* 2013;10:903-7.

Dranitsaris_G, Spizzirri_D, Pitre_M, McGeer_A. A randomized trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence-based antibiotic use in acute care hospitals. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2001;17(2):171-80.

Dua_A, Desai_SS, Seabrook_GR, Brown_KR, Lewis_BD, Rossi_PJ, et al. The effect of Surgical Care Improvement Project measures on national trends on surgical site infections in open vascular procedures. *Journal of Vascular Surgery* 2014;60:1635-9.

Dull_D, Baird_SK, Dulac_J, Fox_L. Improving prophylactic perioperative antibiotic utilization in a hospital system. *Journal for Healthcare Quality* 2008;30:48-56.

Duvoisin_G, Fischer_C, Maucort-Boulch_D, Giannoni_E. Reduction in the use of diagnostic tests in infants with risk factors for early onset neonatal sepsis does not delay antibiotic treatment. *Swiss Medical Weekly* 2014;144:w13981.

Elligsen_M, Walker_SAN, Pinto_R, Simor_A, Mubareka_S, Rachlis_A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012;33:354-61.

Esposito_S, Tagliabue_C, Picciolli_I, Semino_M, Sabatini_C, Consolo_S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respiratory Medicine* 2011;105:1939-45.

Everitt_DE, Soumerai_SB, Avorn_J, Klapholz_H, Wessels_M. Changing surgical antimicrobial prophylaxis practices through education targeted at senior department leaders. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1990;11(11):578-83.

Farinas_M, Saravia_G, Calvo-Montes_J, Benito_N, Martinez-Garde_J, Farinas-Alvarez_C, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:292.

Fine_MJ, Stone_RA, Lave_JR, Hough_LJ, Obrosky_DS, Mor_MK, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *American Journal of Medicine* 2003;115(5):343-51.

Fitzpatrick_RW, Edwards_CMC. Evaluation of a tool to benchmark hospital antibiotic prescribing in the United Kingdom. *Pharmacy World & Science* 2008;30:73-8.

Fowler_S, Webber_A, Cooper_BS, Phimister_A, Price_K, Carter_Y, et al. Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;59:990-5.

Franz_AR, Bauer_K, Schalk_A, Garland_SM, Bowman_ED, Rex_K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2004;114(1):1-8.

Fraser_GL, Stogsdill_P, Dickens_JD, Wennberg_DE, Smith_RP, Prato_S. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:1689-94.

Fridkin_SK, Lawton_R, Edwards_JR, Tenover_FC, McGowan_JE_Jr, Gaynes_RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerging Infectious Diseases* 2002;8(7):702-7.

Friedberg_MW, Mehrotra_A, Linder_JA. Reporting hospitals' antibiotic timing in pneumonia: adverse consequences for patients?. *American Journal of Managed Care* 2009;15:137-44.

Fukuda_T, Watanabe_H, Ido_S, Shiragami_M. Contribution of antimicrobial stewardship programs to reduction of antimicrobial therapy costs in community hospital with 429 beds - before-after comparative two-year trial in Japan. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2014;7:10.

Gerding_DN, Larson_TA. Aminoglycoside resistance in gramnegative bacilli during increased amikacin use. Comparison of experience in 14 United States hospitals with experience in the Minneapolis Veterans Administration Medical Center. *American Journal of Medicine* 1985;79(1A):1-7.

Goldstein_EJ, Citron_DM, Peraino_V, Elgourt_T, Meibohm_AR, Lu_S. Introduction of ertapenem into a hospital formulary: effect on antimicrobial usage and improved in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 2009;53:5122-6.

Grohs_P, Kerneis_S, Sabatier_B, Lavollay_M, Carbonnelle_E, Rostane_H, et al. Fighting the spread of AmpC-hyperproducing Enterobacteriaceae: beneficial effect of replacing ceftazidime with ceftoloxime. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69:786-9.

Gulmezoglu_AM, Langer_A, Piaggio_G, Lumbiganon_P, Villar_J, Grimshaw_J. Cluster randomised trial of an active, multifaceted educational intervention based on the WHO Reproductive Health Library to improve obstetric practices. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;114:16-23.

Gums_JG, Yancey_RW_Jr, Hamilton_CA, Kubilis_PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1369-77.

Gupta_S, Bachand_RL, Jewesson_PJ. Impact of a two-stage intervention program on cefazolin usage at a major teaching hospital. *Hospital Formulary* 1989;24(1):41-4, 46.

Hadi_U, Keuter_M, Van_Asten_H, Van Den_Broek_P, on behalf of the study group Antimicrobial Resistance in Indonesia Prevalence, Prevention. Optimizing antibiotic usage in adults admitted with fever by a multifaceted intervention in an Indonesian governmental hospital. *Tropical Medicine & International Health* 2008;13:888-99.

Halm_EA, Horowitz_C, Silver_A, Fein_A, Dlugacz_YD, Hirsch_B, et al. Limited impact of a multicenter intervention to improve the quality and efficiency of pneumonia care. *Chest* 2004;126(1):100-7.

Hess_DA, Mahoney_CD, Johnson_PN, Corrao_WM, Fisher_A. Integration of clinical and administrative strategies to reduce expenditures for antimicrobial agents. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1990;47:585-91.

Himmelberg_CJ, Pleasants_RA, Weber_DJ, Kessler_JM, Samsa_GP, Spivey_JM, et al. Use of antimicrobial drugs in adults before and after removal of a restriction policy. *American Journal of Public Health* 1991;48:1220-7.

Hitti_EA, Lewin_JJ_III, Lopez_J, Hansen_J, Pipkin_M, Itani_T, et al. Improving door-to-antibiotic time in severely septic emergency department patients. *Journal of Emergency Medicine* 2012;42:462-9.

Hochreiter_M, Kohler_T, Schweiger_AM, Keck_FS, Bein_B, von_Spiegel_T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical Care (London, England)* 2009;13:R83.

Huber_SL, Patry_RA, Hudson_HD. Influencing drug use through prescribing restrictions. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1982;39:1898-901.

Hulgan_T, Rosenbloom_ST, Hargrove_F, Talbert_DA, Arbogast_PG, Bansal_P, et al. Oral quinolones in hospitalized patients: an evaluation of a computerized decision support intervention. *Journal of Internal Medicine* 2004;256(4):349-57.

Inaraja_MT, Paloma_JM, Giraldez_J, Idoate_AJ, Hualde_S. Computer-assisted antimicrobial-use monitoring. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1986;43:664-70.

Jensen_JU, Hein_L, Lundgren_B, Bestle_MH, Mohr_TT, Andersen_MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical Care Medicine* 2011;39:2048-58.

Jobson_M, Sandrof_M, Valeriote_T, Liberty_AL, Walsh-Kelly_C, Jackson_C. Decreasing time to antibiotics in febrile patients with central lines in the emergency department. *Pediatrics* 2015;135:e187-95.

Jump_R, Olds_D, Seifi_N, Kyriotakis_G, Jury_L, Peron_E, et al. Effective antimicrobial stewardship in a long-term care facility through an infectious disease consultation service: Keeping a LID on antibiotic use. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012;33:1185-92.

Kallen_AJ, Thompson_A, Ristaino_P, Chapman_L, Nicholson_A, Sim_BT, et al. Complete restriction of fluoroquinolone use to control an outbreak of *Clostridium difficile* infection at a community hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2009;30:264-72.

Kanwar_M, Brar_N, Khatib_R, Fakhri_MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest* 2007;131:1865-9.

Kerremans_JJ, Verboom_P, Stijnen_T, Hakkaart-van Roijen_L, Goessens_W, Verbrugh_HA, et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing reduce antibiotic use and accelerate pathogen-directed antibiotic use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:428-35.

Kerremans_JJ, van der Bij_AK, Goessens_W, Verbrugh_HA, Vos_MC. Immediate incubation of blood cultures outside routine laboratory hours of operation accelerates antibiotic switching. *Journal of Clinical Microbiology* 2009;47:3520-3.

Khan_R, Cheesbrough_J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *Journal of Hospital Infection* 2003;54(2):104-8.

Kim_JY, Sohn_JW, Park_DW, Yoon_YK, Kim_YM, Kim_MJ. Control of extended-spectrum (beta)-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;62:416-21.

Knudsen_JD, Andersen_SE, Bispebjerg Intervention Group. A multidisciplinary intervention to reduce infections of ESBL and AmpC-producing, gram-negative bacteria at a University Hospital. *PLoS ONE* 2014;9:e86457.

KristoCersen_KB, Sogaard_OS, Wejse_C, Black_FT, Greve_T, Tarp_B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission - a randomized trial. *Clinical Microbiology & Infection* 2009;15:481-7.

Kritchevsky_SB, Braun_BI, Bush_AJ, Bozikis_MR, Kusek_L, Burke_JP, et al. The effect of a quality improvement collaborative to improve antimicrobial prophylaxis in surgical patients: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2008;149:472-80.

Kumana_CR, Ching_TY, Kong_Y, Ma_EC, Kou_M, Lee_RA, et al. Curtailing unnecessary vancomycin usage in a hospital with high rates of methicillin resistant Staphylococcus aureus infections. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2001;52(4):427-32.

Lacroix_L, Manzano_S, Vandertuin_L, Hugon_F, Galetto-Lacour_A, Gervais_A. Impact of the lab-score on antibiotic prescription rate in children with fever without source: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9:e115061.

Lafaurie_M, Porcher_R, Donay_JL, Touratier_S, Molina_JM. Reduction of fluoroquinolone use is associated with a decrease in methicillin-resistant Staphylococcus aureus and fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa isolation rates: a 10 year study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012;67:1010-5.

Landgren_FT, Harvey_KJ, Mashford_ML, Moulds_RFW, Guthrie_B, Hemming_M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. *Medical Journal of Australia* 1988;149:595-9.

Landman_D, Chockalingam_M, Quale_JM. Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clinical Infectious Diseases* 1999;28(5):1062-6.

LaRosa_LA, Fishman_NO, Lautenbach_E, Koppel_RJ, Morales_KH, Linkin_DR. Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of "stealth dosing". *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2007;28:551-6.

Lautenbach_E, LaRosa_LA, Marr_AM, Nachamkin_I, Bilker_WB, Fishman_NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clinical Infectious Diseases* 2003;36(4):440-6.

Lawes_T, Edwards_B, Lopez-Lozano_J, Gould_I. Trends in Staphylococcus aureus bacteraemia and impacts of infection control practices including universal MRSA admission screening in a hospital in Scotland, 2006-2010: Retrospective cohort study and time-series intervention analysis. *BMJ Open* 2012;2:e000797.

Layios_N, Lambermont_B, Canivet_JL, Morimont_P, Preiser_JC, Garweg_C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2012;40:2304-9.

Lee_J, Carlson_JA, Chamberlain_MA. A team approach to hospital formulary replacement. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 1995;22:239-42.

Lee_J, Pai_H, Kim_YK, Kim_NH, Eun_BW, Kang_HJ, et al. Control of extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in a children's hospital by changing antimicrobial agent usage policy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60:629-37.

Lee_TC, Frenette_C, Jayaraman_D, Green_L, Pilote_L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Annals of Internal Medicine* 2014;161:S53-8.

Lesprit_P, Landelle_C, Brun-Buisson_C. Clinical impact of unsolicited post-prescription antibiotic review in surgical and medical wards: a randomized controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2013;19:E91-7.

Leverstein-van Hall_MA, Fluit_AC, Blok_HE, Box_AT, Peters_ED, Weersink_AJ, et al. Control of nosocomial multiresistant Enterobacteriaceae using a temporary restrictive antibiotic agent policy. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2001;20:785-91.

Liebowitz_LD, Blunt_MC. Modification in prescribing practices for third-generation cephalosporins and ciprofloxacin is associated with a reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia rate. *Journal of Hospital Infection* 2008;69:328-36.

Linkin_DR, Fishman_NO, Landis_JR, Barton_TD, Gluckman_S, Kostman_J, et al. Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2007;28:1374-81.

Liu_BH, Li_HF, Lei_Y, Zhao_SX, Sun_ML. Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU. *Chinese Critical Care Medicine* 2013;25(11):690-3.

Long_W, Li_LJ, Huang_GZ, Zhang_XM, Zhang_YC, Tang_JG, et al. Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: A randomized controlled study with 12-month followup. *Critical Care* 2014;18(5):471.

Madaras-Kelly_KJ, Remington_RE, Lewis_PG, Stevens_DL. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2006;27(2):155-69.

Magedanz_L, Silliprandi_EM, Santos_RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2012;34:290-4.

Maravic-Stojkovic_V, Lausevic-Vuk_L, Jovic_M, Rankovic_A, Borzanovic_M, Marinkovic_J. Procalcitonin-based therapeutic strategy to reduce antibiotic use in patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2011;139:736-42.

Marwick_C, Guthrie_B, Pringle_J, Evans_J, Nathwani_D, Donnan_P, et al. A multifaceted intervention to improve sepsis management in general hospital wards with evaluation using segmented regression of interrupted time series. *BMJ Quality & Safety* 2014;23:e2. [DOI: [10.1136/bmjqs-2013-002176](https://doi.org/10.1136/bmjqs-2013-002176)]

Masia_M, Matoses_C, Padilla_S, Murcia_A, Sanchez_V, Romero_I, et al. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2008;27:597-605.

May_AK, Melton_SM, McGwin_G, Cross_JM, Moser_SA, Rue_LW. Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. *Shock* 2000;14(3):259-64.

McElnay_JC, Scott_MG, Sidara_JY, Kearney_P. Audit of antibiotic usage in medium-sized general hospital over an 11-year period. The impact of antibiotic policies. *Pharmacy World and Science* 1995;17(6):207-13.

McGowan_JE, Finland_M. Effects of monitoring the usage of antibiotics: An interhospital comparison. *Southern Medical Journal* 1976;69(2):193-5.

McLaughlin_CM, Bodasing_N, Boyter_AC, Fenelon_C, Fox_JG, Seaton_RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *Quarterly Journal of Medicine* 2005;98(10):745-52.

McNulty_C, Logan_M, Donald_IP, Ennis_D, Taylor_D, Baldwin_RN, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997;40:707-11.

Mercer_KA, Chintalapudi_SR, Visconti_EB. Impact of targeted antibiotic restriction on usage and cost in a community hospital. *Journal of Pharmacy Technology* 1999;15:79-84.

Meyer_KS, Urban_C, Eagan_JA, Berger_BJ, Rahal_JJ. Nosocomial outbreak of Klebsiella infection resistant to late-generation cephalosporins. *Annals of Internal Medicine* 1993;119(5):353-8.

Meyer_E, Buttler_J, Schneider_C, Strehl_E, Schroeren-Boersch_B, Gastmeier_P, et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;59:1148-54.

Meyer_E, Lapatschek_M, Bechtold_A, Schwarzkopf_G, Gastmeier_P, Schwab_F. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant K. pneumoniae and E. coli in an ICU. *Intensive Care Medicine* 2009;35:862-70.

Meyer_E, Schwab_F, Pollitt_A, Bettolo_W, Schroeren-Boersch_B, Trautmann_M. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection* 2010;38:19-24.

Micek_ST, Ward_S, Fraser_VJ, Kollef_MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125(5):1791-9.

Mittal_V, Darnell_C, Walsh_B, Mehta_A, Badawy_M, Morse_R, et al. Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics* 2014;133:e730-7.

Mol_PGM, Wieringa_JE, Nannan Panday_PV, Gans_ROB, Degener_JE, Laseur_M, et al. Improving compliance with hospital antibiotic guidelines: a time-series intervention analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55(4):550-7.

Newland_JG, Stach_LM, De_Lurgio_SA, Hedican_E, Yu_D, Herigon_JC, et al. Impact of a prospective-audit-with feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2012;1:179-86.

Nobre_V, Harbarth_S, Graf_JD, Rohner_P, Pugin_J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2008;177:498-505.

Nuila_F, Cadle_RM, Logan_N, Musher_DM. Antibiotic stewardship and Clostridium difficile-associated disease. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2008;29:1096-7.

Oliveira_CF, Botoni_FA, Oliveira_CRA, Silva_CB, Pereira_HA, Serufo_JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Critical Care Medicine* 2013;41:2336-43.

Oosterheert_JJ, Van_Loon_AM, Schuurman_R, Hoepelman_AI, Hak_E, Thijsen_S, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41(10):1438-44.

Ostrowsky_B, Ruiz_R, Brown_S, Chung_P, Koppelman_E, van_Deusen_LC, et al. Lessons learned from implementing Clostridium difficile-focused antibiotic stewardship interventions. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014;35:S86-95.

Ozkaya_E, Cambaz_N, Coskun_Y, Mete_F, Geyik_M, Samanci_N. The effect of rapid diagnostic testing for influenza on the reduction of antibiotic use in paediatric emergency department. *Acta Paediatrica* 2009;98:1589-92.

Palmay_L, Elligsen_M, Walker_SAN, Pinto_R, Walker_S, Einarson_T, et al. Hospital-wide rollout of antimicrobial stewardship: A stepped-wedge randomized trial. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(6):867-74.

Parienti_JJ, Cattoir_V, Thibon_P, Lebouvier_G, Verdon_R, Daubin_C, et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and meticillin-resistant Staphylococcus aureus rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *Journal of Hospital Infection* 2011;78:118-22.

- Parikh_K, Hall_M, Teach_SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. *Pediatrics* 2014;133:e1-7.
- Patel_M, Jackson_C. Targeted interventions on oral antibiotic expenditure. *British Journal of Pharmaceutical Practice* 1989;11:306-8.
- Paul_M, Andreassen_S, Tacconelli_E, Nielsen_AD, Almanasreh_N, Frank_U, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006;58(6):1238-45.
- Pear_SM, Williamson_TH, Bettin_KM, Gerding_DN, Galgiani_JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Annals of Internal Medicine* 1994;120(4):272-7.
- Perez_A, Dennis_RJ, Rodriguez_B, Castro_AY, Delgado_V, Lozano_JM, et al. An interrupted time series analysis of parenteral antibiotic use in Colombia. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56(10):1013-20.
- Peto_Z, Benko_R, Matuz_M, Csullog_E, Molnar_A, Hajdu_E. Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection* 2008;36:560-4.
- Petrikkos_G, Markogiannakis_A, Papaparaskevas_J, Daikos_GL, Stefanakos_G, Zissis_NP, et al. DiCerences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007;29:34-8.
- Pires dos Santos_R, Jacoby_T, Pires Machado_D, Lisboa_T, Gastal_SL, Nagel_FM, et al. Hand hygiene, and not ertapenem use, contributed to reduction of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* rates. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2011;32:584-90.
- Po_JL, Nguyen_BQ, Carling_PC. The impact of an infectious diseases specialist-directed computerized physician order entry antimicrobial stewardship program targeting linezolid use. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2012;33:434-5.
- Poehling_KA, Zhu_Y, Tang_YW, Edwards_K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2006;160:713-8.
- Popovski_Z, Mercuri_M, Main_C, Sne_N, Walsh_K, Sung_M, et al. Multifaceted intervention to optimize antibiotic use for intraabdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2015;70:1226-9.
- Price_J, Cheek_E, Lippett_S, Cubbon_M, Gerding_DN, Sambol_SP, et al. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. *Clinical Microbiology & Infection* 2010;16:1297-302.
- Pulcini_C, Dellamonica_J, Bernardin_G, Molinari_N, Sotto_A. Impact of an intervention designed to improve the documentation of the reassessment of antibiotic therapies in an intensive care unit. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2011;41:546-52.
- Qu_R, Ji_Y, Ling_Y, Ye_CY, Yang_SM, Liu_YY, et al. Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Medical Journal* 2012;33:382-7.
- Rattanaumpawan_P, Sutha_P, Thamlikitkul_V. Effectiveness of drug use evaluation and antibiotic authorization on patients' clinical outcomes, antibiotic consumption, and antibiotic expenditures. *American Journal of Infection Control* 2010;38:38-43.
- Rattanaumpawan_P, Morales_KH, Binkley_S, Synnestvedt_M, Weiner_MG, Gasink_LB, et al. Impact of antimicrobial stewardship programme changes on unnecessary double anaerobic coverage therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66:2655-8.

Richards_MJ, Robertson_MB, Dartnell_JG, Duarte_MM, Jones_NR, Kerr_DA, et al. Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Medical Journal of Australia* 2003;178:386-90.

Richardson_LP, Wiseman_SW, Melani_PN, Lyons_MJ, KauCman_CA. Effectiveness of a vancomycin restriction policy in changing the prescribing patterns of house staC. *Microbial Drug Resistance* 2000;6(4):327-30.

Ross_RK, Hersh_AL, Kronman_MP, Newland_JG, Metjian_TA, Localio_AR, et al. Impact of Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Diseases Society guidelines on treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014;58:834-8.

Saizy-Callaert_S, Causse_R, Furhman_C, Le_Paih_MF, Thebault_A, Chouaid_C. Impact of a multidisciplinary approach to the control of antibiotic prescription in a general hospital. *Journal of Hospital Infection* 2003;53(3):177-82.

Salama_S, Rotstein_C, Mandell_L. A multidisciplinary hospitalbased antimicrobial use program: impact on hospital pharmacy expenditures and drug use. *Canadian Journal of Infectious Diseases* 1996;7:104-9.

Schnoor_M, Meyer_T, Suttorp_N, Raspe_H, Welte_T, Schafer_T, et al. Development and evaluation of an implementation strategy for the German guideline on community-acquired pneumonia. *Quality & Safety in Health Care* 2010;19:498-502.

Schouten_JA, Hulscher_MEJL, Trap-Liefers_J, Akkermans_RP, Kullberg_BJ, GroL_RPTM, et al. Tailored interventions to improve antibiotic use for lower respiratory tract infections in hospitals: a cluster-randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:931-41.

Schroeder_S, Hochreiter_M, Koehler_T, Schweiger_AM, Bein_B, Keck_FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbeck's Archives of surgery/Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009;394:221-6.

Schuetz_P, Christ-Crain_M, Thomann_R, Falconnier_C, Wolbers_M, Widmer_I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.

Schwann_NM, Bretz_KA, Eid_S, Burger_T, Fry_D, Ackler_F, et al. Point-of-care electronic prompts: an effective means of increasing compliance, demonstrating quality, and improving outcome. *Anesthesia & Analgesia* 2011;113:869-76.

Schwartz_DN, Abiad_H, DeMarais_PL, Armeanu_E, Trick_WE, Wang_Y, et al. An educational intervention to improve antimicrobial use in a hospital-based long-term care facility. *Journal of the American Geriatrics Society* 2007;55:1236-42.

Senn_L, Burnand_B, Francioli_P, Zanetti_G. Improving appropriateness of antibiotic therapy: randomized trial of an intervention to foster reassessment of prescription after 3 days. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004;53(6):1062-7.

Shehabi_Y, Sterba_M, Garrett_PM, Rachakonda_KS, Stephens_D, Harrigan_P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;190:1102-10.

Shen_J, Sun_Q, Zhou_X, Wei_Y, Qi_Y, Zhu_J, et al. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2011;33:929-33.

Shojania_KG, Yokoe_D, Platt_R, Fiskio_J, Ma'luf_N, Bates_DW. Reducing vancomycin use utilizing a computer guideline: results of a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Informatics Association* 1998;5(6):554-62.

Singh_N, Rogers_P, Atwood_CW, Wagener_MM, Yu_VL. Shortcourse empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;162(2 Pt 1):505-11.

Sirinavin_S, Suvanakoot_P, Sathapatayavongs_B, Malatham_K. Effect of antibiotic order form guiding rational use of expensive drugs on cost containment. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1998;29(3):636-42.

Skaer_TL, Sclar_DA, Won_JKH, Markowski_DJ. Effect of academic detailing on the utilization of intravenous antimicrobial therapy. *Current Therapeutic Research* 1993;53(4):349-55. Skrlin 2011

Solomon_DH, Van_Houten_L, Glynn_RJ, Baden_L, Curtis_K, Schrager_H, et al. Academic detailing to improve use of broadspectrum antibiotics at an academic medical center. *Archives of Internal Medicine* 2001;161(15):1897-902.

Standiford_HC, Chan_S, Tripoli_M, Weekes_E, Forrest_GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7- year program. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012;33:338-45.

Stevenson_RC, Blackman_SC, Williams_CL, Bartzokas_CA. Measuring the saving attributable to an antibiotic prescribing policy. *Journal of Hospital Infection* 1988;11:16-25.

Stocker_M, Fontana_M, el_Helou_S, Wegscheider_K, Berger_TM. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial. *Neonatology* 2010;97:165-74.

Stolz_D, Christ-Crain_M, Bingisser_R, Leuppi_J, Miedinger_D, Muller_C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131:9-19.

Stolz_D, Smyrniotis_N, Eggimann_P, Pargger_H, Thakkar_N, Siegemund_M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *European Respiratory Journal* 2009;34:1364-75.

Strom_BL, Schinnar_R, Aberra_F, Bilker_W, Hennessy_S, Leonard_CE, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine* 2010;170:1578.

Sun_TB, Chao_SF, Chang_BS, Chen_TY, Gao_PY, Shyr_MH. Quality Improvements of antimicrobial prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Journal of Surgical Research* 2011;167:329-35.

Suwangool_P, Moola-Or_P, Waiwatana_A, Sitthi-amorn_C, Israsena_S, Hanvanich_M. Effect of a selective restriction policy on antibiotic expenditure and use: an institutional model. *Journal of the Medical Association of Thailand* 1991;74:272-5.

Talpaert_MJ, Rao_GG, Cooper_BS, Wade_P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broadspectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66:2168-74.

Tängdén_T, Eriksson_BM, Melhus_A, Svennblad_B, Cars_O. Radical reduction of cephalosporin use at a tertiary hospital after educational antibiotic intervention during an outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66:1161-7.

Toltzis_P, Yamashita_T, Vilt_L, Green_M, Morrissey_A, Spinner-Block_S, et al. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant gram-negative rods in a pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine* 1998;26(11):1893-9.

Toltzis_P, Dul_MJ, Hoyer_C, Salvator_A, Walsh_M, Zetts_L, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic-resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110:707-11.

Toltzis_P, O'Riordan_M, Cunningham_DJ, Ryckman_FC, Bracke_TM, Olivea_J, et al. A statewide collaborative to reduce pediatric surgical site infections. *Pediatrics* 2014;134:e1174-80.

Trenholme_GM, Kaplan_RL, Karakusis_PH, Stine_T, Fuhrer_J, Landau_W, et al. Clinical impact of rapid identification and susceptibility testing of bacterial blood culture isolates. *Journal of Clinical Microbiology* 1989;27(6):1342-5.

Uçkay_I, Vernaz-Hegi_N, Harbarth_S, Stern_R, Legout_L, Vauthey_L, et al. Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *Journal of Infection* 2009;58:205-12.

Valiquette_L, Cossette_B, Garant_M-P, Diab_H, Pépin_J. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45:S112-21.

van_Hees_BC, de_Ruiter_E, Wiltink_EH, de_Jongh_BM, Tersmette_M. Optimizing use of ciprofloxacin: a prospective intervention study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:210-3.

Van_Kasteren_ME, Mannien_J, Kullberg_BJ, de_Boer_AS, Nagelkerke_NJ, Ridderhof_M, et al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multisite intervention by time series analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;56(6):1094-102.

Volpe_D, Harrison_S, Damian_F, Rachh_P, Kahlon_PS, Morrissey_L, et al. Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 2012;130:e201-10.

Walker_SE. Physicians' acceptance of a preformatted pharmacy intervention chart note in a community hospital antibiotic step down program. *Journal of Pharmacy Technology* 1998;14:141-5.

Wang_HY, Chiu_CH, Huang_CT, Cheng_CW, Lin_YJ, Hsu_YJ, et al. Blood culture-guided de-escalation of empirical antimicrobial regimen for critical patients in an online antimicrobial stewardship programme. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2014;44(6):520-7.

Wax_DB, Beilin_Y, Levin_M, Chadha_N, Krol_M, Reich_DL. The effect of an interactive visual reminder in an anesthesia information management system on timeliness of prophylactic antibiotic administration. *Anesthesia & Analgesia* 2007;104:1462-6.

Weinberg_M, Fuentes_JM, Ruiz_A I, Lozano_FW, Angel_E, Gaitan_H, et al. Reducing infections among women undergoing cesarean section in Colombia by means of continuous quality improvement methods. *Archives of Internal Medicine* 2001;161(19):2357-65.

Weiner_SG, Brown_SF, Goetz_JD, Webber_CA. Weekly E-mail reminders influence emergency physician behavior: a case study using the Joint Commission and Centers for Medicare and Medicaid Services Pneumonia Guidelines. *Academic Emergency Medicine* 2009;16:626-31.

Weiss_CH, Dibardino_D, Rho_J, Sung_N, Collander_B, Wunderink_RG. A clinical trial comparing physician prompting with an unprompted automated electronic checklist to reduce empirical antibiotic utilization. *Critical Care Medicine* 2013;41:2563-9.

Welker_JA, Huston_M, McCue_JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:351-6.

Wenisch_JM, Equiluz-Bruck_S, Fudel_M, Reiter_I, Schmid_A, Singer_E, et al. Decreasing *Clostridium difficile* infections by an antimicrobial stewardship program that reduces moxifloxacin use. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58(9):5079-83.

Willemsen_I, Cooper_B, van_Buitenen_C, Winters_M, Andriess_G, Kluytmans_J. Improving quinolone use in hospitals by using a bundle of interventions in an interrupted time series analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010;54:3763-9.

Wilson_J, Gordon_A, French_S, Aslam_M. The Effectiveness of prescribers newsletters in influencing hospital drug expenditure. *Hospital Pharmacy Practice* 1991;1:33-8.

Winters_BD, Thiemann_DR, Brotman_DJ. Impact of a restrictive antimicrobial policy on the process and timing of antimicrobial administration. *Journal of Hospital Medicine* 2010;5:E41-5.

Wishaupt_JO, Russcher_A, Smeets_LC, Versteegh_FG, Hartwig_NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2011;128:e1113-20.

Woodward_RS, MedoC_G, Smith_MD, Gray_JLI. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *American Journal of Medicine* 1987;83(5):817-23.

Wyatt_JC, Paterson-Brown_S, Johanson_R, Altman_DG, Bradburn_MJ, Fisk_NM. Randomised trial of educational visits to enhance use of systematic reviews in 25 obstetric units. *BMJ* 1998;317(7165):1041-6.

Yealy_DM, Auble_TE, Stone_RA, Lave_JR, Meehan_TP, GraC_LG, et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2005;143:881-94.

Yeo_CL, Chan_DSG, Earnest_A, Wu_TS, Yeoh_SF, Lim_R, et al. Prospective audit and feedback on antibiotic prescription in an adult hematology-oncology unit in Singapore. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2012;31:583-90.

Yong_MK, Buising_KL, Cheng_AC, Thursky_KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010;65:1062-9.

Yoon_YK, Yang_KS, Lee_SE, Kim_HJ, Sohn_JW, Kim_MJ. Effects of Group 1 versus Group 2 carbapenems on the susceptibility of *Acinetobacter baumannii* to carbapenems: A before and after intervention study of carbapenem-use stewardship. *PLoS ONE* 2014;9(6):e99101.

Young_EJ, Sewell_CM, Koza_MA, Clarridge_JE. Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *American Journal of Medical Science* 1985;290(6):223-7.

Yu_K, Rho_J, Morcos_M, Nomura_J, Kaplan_D, Sakamoto_K, et al. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2014;71:1019-28.

Zanetti_G, Flanagan_HL_Jr, Cohn_LH, Giardina_R, Platt_R. Improvement of intraoperative antibiotic prophylaxis in prolonged cardiac surgery by automated alerts in the operating room. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2003;24:13-6.

Kaki 2011

Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(6):1223-30.

Eingeschlossene Studien:

Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005; 59: 83–9.

Bochicchio GV, Smit PA, Moore R et al. Pilot study of a web-based antibiotic decision management guide. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 459–67.

Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *J Infect Chemother* 2006; 12: 190–4.

de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR et al. Cefepime restriction improves Gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 277–80.

Ding H, Yang Y, Wei J et al. Influencing the use of antibiotics in a Chinese pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 2008; 30: 787–93.

Dos Santos EF, Silva AE, Pinhati HM et al. Effectiveness of the actions of antimicrobial control in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 290–6.

Du B, Chen D, Liu D et al. Restriction of third-generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. *Crit Care Med* 2003; 31: 1088–93.

Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338: 232–8.

Fox BC, Imrey PB, Voights MB et al. Infectious disease consultation and microbiologic surveillance for intensive care unit trauma patients: a pilot study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1981–9.

Geissler A, Gerbeaux P, Granier I et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003; 29: 49–54.

Marra AR, de Almeida SM, Correa L et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2009; 37: 204–9.

Micek ST, Ward S, Fraser VJ et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–9.

Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC et al. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. *Pediatrics* 2001; 108: E75.

Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A et al. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an intensive care unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 360–5.

Peto Z, Benko R, Matuz M et al. Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection* 2008; 36: 560–4.

Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11.

Sintchenko V, Iredell JR, Gilbert GL et al. Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12: 398–402.

Thursky KA, Buising KL, Bak N et al. Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 224–31.

Brahmi N, Blel Y, Kouraichi R et al. Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation tunisien. *Med Mal Infect* 2006; 36: 460–5.

Meyer E, Schwab F, Pollitt A et al. Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection* 2010; 38: 19–24.

Pavese P, Bonadona A, Vittoz JP et al. Apport d'une consultation systématique d'infectiologie à la maîtrise de l'antibiothérapie en réanimation. *Reanimation* 2005; 14: 281–7.

Roger PM, Hyvernât H, Verleine-Pugliese S et al. Consultation systématique d'infectiologie en réanimation médicale. *La Presse Med* 2000; 29: 1640–4.

Yong MK, Buising KL, Cheng AC et al. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1062–9.

Price J, Ekleberry A, Grover A et al. Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in patients in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 2118–24.

Monmaturapoj 2021

Monmaturapoj T, Scott J, Smith P, Abutheraa N, Watson MC. Pharmacist-led education-based antimicrobial stewardship interventions and their effect on antimicrobial use in hospital inpatients: a systematic review and narrative synthesis. *J Hosp Infect.* 2021;115:93-116.

Eingeschlossene Studien:

- Landgren FT, Harvey KJ, Mashford ML, Moulds RFW, Guthrie B, Hemming M. Changing antibiotic prescribing by educational marketing. *Med J Aust* 1988;149:595e9.
- Pastel DA, Nessim S, Shane R, Morgan MA. Department of pharmacy-initiated program for streamlining empirical antibiotic therapy. *Hosp Pharm* 1992;27:596e603.
- Bailey TC, McMullin T, Kahn M, Reichley RM, Casabar E, Shannon W. Randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacother* 1997;17:277e81.
- Walker SE. Physicians' acceptance of a preformatted pharmacy intervention chart note in a community hospital antibiotic stepdown program. *J Pharm Technol* 1998;14:141e5.
- Martínez MJ, Freire A, Castro I, Inaraja MT, Ortega A, Campo VD, et al. Clinical and economic impact of a pharmacist-intervention to promote sequential intravenous to oral clindamycin conversion. *Pharm World Sci* 2000;22:53e8.
- Dranitsaris G, Spizzirri D, Pitre M, McGeer A. A randomised trial to measure the optimal role of the pharmacist in promoting evidence-based antibiotic use in acute care hospitals. *Int J Technol Assess* 2001;17:171e80.
- Ho BP, Lau TT, Balen RM, Naumann TL, Jewesson PJ. The impact of a pharmacist-managed dosage form conversion service on ciprofloxacin usage at a major Canadian teaching hospital: a pre and post-intervention study. *BMC Health Serv Res* 2005;5:48.
- McLaughlin CM, Bodasing N, Boyter AC, Fenelon C, Fox JG, Seaton RA. Pharmacy-implemented guidelines on switching from intravenous to oral antibiotics: an intervention study. *Q J Med* 2005;98:745e52.
- Strom BL, Schinnar R, Aberra F, Bilker W, Hennessy S, Leonard CE, et al. Unintended effects of a computerized physician order entry nearly hard-stop alert to prevent a drug interaction. *Arch Intern Med* 2010;170:1578e83.
- Dunn K, O'Reilly A, Silke B, Rogers T, Bergin C. Implementing a pharmacist-led sequential antimicrobial therapy strategy: a controlled before-and-after study. *Int J Clin Pharm* 2011;33:208e14.
- Grill E, Weber A, Lohmann S, Vetter-Kerkhoff C, Strobl R, Jauch KW. Effects of pharmaceutical counselling on antimicrobial use in surgical wards: intervention study with historical control group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:739e46.
- Shen J, Sun Q, Zhou X, Wei Y, Qi Y, Zhu J, et al. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital. *Int J Clin Pharm* 2011;33:929e33.
- Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, et al. Impact of a prospective-audit-with-feedback antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2012;1:179e86.
- Yen H, Chen H, Wuan-Jin L, Lin Y, Shen WC, Cheng K. Clinical and economic impact of a pharmacist-managed i.v.-to-p.o. conversion service for levofloxacin in Taiwan. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:136e41.
- Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:1065e9.
- Zhang HX, Li X, Huo HQ, Liang P, Zhang JP, Ge WH. Pharmacist interventions for prophylactic antibiotic use in urological inpatients undergoing clean or clean-contaminated operations in a Chinese hospital. *PLoS One* 2014;9:e88971.
- Apisarnthanarak A, Lapcharoen P, Vanichkul P, Srisaeng-Ngoen T, Mundy LM. Design and analysis of a pharmacist-enhanced antimicrobial stewardship program in Thailand. *Am J Infect Control* 2015;43:956e9.

Nguyen CT, Gandhi T, Chenoweth C, Lassiter J, Dela Pena J, Eschenauer G, et al. Impact of an antimicrobial stewardship-led intervention for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a quasi-experimental study. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:3390e6.

Phillips CJ, Gordon DL. Pharmacist-led implementation of a vancomycin guideline across medical and surgical units: impact on clinical behavior and therapeutic drug monitoring outcomes. *Integr Pharm Res Pract* 2015;4:145e52.

Tavakoli-Ardakania M, Ghassemi S, Alizadehc AM, Salamzadeha J, Ghadianid M, Ghassemib S. Effects of pharmacist intervention on the utilization of vancomycin in a teaching hospital. *Iran J Pharm Res* 2015;14:1281e8.

Wang J, Dong M, Lu Y, Zhao X, Li X, Wen A. Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53:605e15.

Zhou Y, Ma LY, Zhao X, Tian SH, Sun LY, Cui YM. Impact of pharmacist intervention on antibiotic use and prophylactic antibiotic use in urology clean operations. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:404e8.

Brumley PE, Malani AN, Kabara JJ, Pisani J, Collins CD. Effect of an antimicrobial stewardship bundle for patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:836e40.

Ellis K, Rubal-Peace G, Chang V, Liang E, Wong N, Campbell S. Antimicrobial stewardship for a geriatric behavioral health population. *Antibiotics (Basel)* 2016;5.

Heyerly A, Jones R, Bokhart G, Shoaff M, Fisher D. Implementation of a pharmacist-directed antimicrobial stewardship protocol utilizing rapid diagnostic testing. *Hosp Pharm* 2016;51:815e22.

Okada N, Fushitani S, Azuma M, Nakamura S, Nakamura T, Teraoka K, et al. Clinical evaluation of pharmacist interventions in patients treated with anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* agents in a hematological ward. *Biol Pharm Bull* 2016;39:295e300.

Shannon KT, Krop LC. Evaluation of the implementation of an allergy assessment tool as an antimicrobial stewardship initiative. *Infect Dis Clin Pract* 2016;24:332e6.

Yu D, Stach L, Newland JG, Selvarangan R, Goldman J. Integrating a rapid diagnostic test and antimicrobial stewardship: optimizing discharge antibiotics in skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:1362e4.

Zhou L, Ma J, Gao J, Chen S, Bao J. Optimizing prophylactic antibiotic practice for cardiothoracic surgery by pharmacists' effects. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2753.

Beganovic M, Costello M, Wiczorkiewicz SM. Effect of matrixassisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) alone versus MALDI-TOF MS combined with real-time antimicrobial stewardship interventions on time to optimal antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2017;55:1437e45.

Brink AJ, Messina AP, Feldman C, Richards GA, van den Bergh D, Netcare Antimicrobial Stewardship Study Alliance. From guidelines to practice: a pharmacist-driven prospective audit and feedback improvement model for peri-operative antibiotic prophylaxis in 34 South African hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1227e34.

Campbell TJ, Decloe M, Gill S, Ho G, McCready J, Powis J. Every antibiotic, every day: maximizing the impact of prospective audit and feedback on total antibiotic use. *PLoS One* 2017;12: e0178434.

Shea KM, Hobbes ALV, Jaso TC, Bissett JD, Cruz CM, Douglass ET, et al. Effect of a health care system respiratory fluoroquinolone restriction program to alter utilization and impact rates of *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:1e8.

Li Z, Cheng B, Zhang K, Xie G, Wang Y, Hou J, et al. Pharmacist driven antimicrobial stewardship in intensive care units in East China: a multicenter prospective cohort study. *Am J Infect Control* 2017;45:983e9.

Nault V, Pepin J, Beaudoin M, Perron J, Moutquin JM, Valiquette L. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:933e40.

Willis C, Allen B, Tucker C, Rottman K, Epps K. Impact of a pharmacist-driven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* surveillance protocol. *Am J Health Syst Pharm* 2017;74:1765e73.

Yang P, Jiang SP, Lu XY. Effectiveness of continuous improvement by a clinical pharmacist-led guidance team on the prophylactic antibiotics usage rationality in intervention procedure at a Chinese tertiary teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13: 469e76.

Eljaaly K, Elarabi S, Alshehri S, Nix DE. Impact of requiring reauthorization of restricted antibiotics on day 3 of therapy. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:527e30.

Foolad F, Huang AM, Nguyen CT, Colyer L, Lim M, Grieger J, et al. A multicentre stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1402e7.

Hwang H, Kim B. Impact of an infectious diseases specialist-led antimicrobial stewardship programme on antibiotic use and antimicrobial resistance in a large Korean hospital. *Sci Rep* 2018;8:14757.

Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T, et al. Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention. *Int J Clin Pract* 2018;72:e13065.

Sze WT, Kong MC. Impact of printed antimicrobial stewardship recommendations on early intravenous to oral antibiotics switch practice in district hospitals. *Pharm Pract (Granada)* 2018;16:855.

Abubakar U, Syed Sulaiman SA, Adesiyun AG. Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship interventions on compliance with surgical antibiotic prophylaxis in obstetric and gynecologic surgeries in Nigeria. *PLoS One* 2019;14:e0213395.

Bianchini ML, Mercurio NJ, Kenney RM, Peters MA, Samuel LP, Swiderek J, et al. Improving care for critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Am J Health Syst Pharm* 2019;76:861e8.

Box MJ, Lee JM, Ortiz CD, Ortwine KN, Richardson CA, Sullivan EL, et al. Rapid identification of Gram-negative bacteremia and impact on antipseudomonal antibiotic consumption with antimicrobial stewardship at a community hospital system. *J Am Coll Clin Phar* 2019;2:26e31.

Butt SZ, Ahmad M, Saeed H, Saleem Z, Javaid Z. Post-surgical antibiotic prophylaxis: Impact of pharmacist's educational intervention on appropriate use of antibiotics. *J Infect Public Health* 2019;12:854e60.

Pham SN, Sturm AC, Jacoby JS, Egwuatu NE, Dumkow LE. Impact of a pharmacist-driven MRSA nasal PCR protocol on pneumonia therapy. *Open Forum Infect Dis* 2019;6. <https://doi.org/10.1177/0018578719888906>.

Wang H, Wang H, Yu X, Zhou H, Li B, Chen G, et al. Impact of antimicrobial stewardship managed by clinical pharmacists on antibiotic use and drug resistance in a Chinese hospital, 2010e2016: a retrospective observational study. *BMJ Open* 2019;9:1e9.

Xin C, Xia Z, Li G. The impact of pharmaceutical interventions on the use of carbapenems in a Chinese hospital: a pre-post study. *Infect Drug Resist* 2019;12:3567e73.

Arensman K, Dela-Pena J, Miller JL, LaChance E, Beganovic M, Anderson M, et al. Impact of mandatory infectious diseases consultation and real-time antimicrobial stewardship pharmacist intervention on *Staphylococcus aureus* bacteremia bundle adherence. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa184.

Bishop PA, Isache C, McCarter YS, Smotherman C, Gautam S, Jankowski CA. Clinical impact of a pharmacist-led antimicrobial stewardship initiative evaluating patients with *Clostridioides difficile* colitis. *J Investig Med* 2020;68:888e92.

Van Schooneveld TC, Rupp ME, Cavaleiri J, Lyden E, Rolek K. Cluster randomized trial of an antibiotic time-out led by a team-based pharmacist. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:1266e71.

Paul 2016

Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(12):960-7.

Eingeschlossene Studien:

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10:R78.

Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, Kelly R, Peyrani P, Blasi F, et al. Deescalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:936e911e38.

Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA, Walraven G, Hermans PW, Meis JF, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2258e64.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66: 1343e8.

Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gazquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2010;65: 101e6.

Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32e40.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. Canadian Critical Care Trials G. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008;23:82e90.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect Drug Resist* 2014;7:177e82.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection* 2014;42:829e34.

Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/ cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012;16:R28.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210e8.

Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis* 2014;14:272.

Lee CC, Lee NY, Chen PL, Hong MY, Chan TY, Chi CH, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:158e64.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, et al. Deescalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized non-inferiority trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1399e408.

Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, et al. Deescalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2183e90.

Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection* 2013;41: 203e10.

Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011;39:319e25.

Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128: 2778e87.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533e40.

Schuts 2016

Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):847-56.

Eingeschlossene Studien:

Arnold FW, Lajoie AS, Brock GN, Peyrani P, Rello J, Menendez R, et al. Improving outcomes in elderly patients with community-acquired pneumonia by adhering to national guidelines: Community-Acquired Pneumonia Organization International cohort study results. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169:(16):1515-24.

Asadi L, Eurich DT, Gamble JM, Minhas-Sandhu JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Impact of guideline-concordant antibiotics and macrolide/beta-lactam combinations in 3203 patients hospitalized with pneumonia: prospective cohort study. *Clinical Microbiology & Infection*. 2013;19:(3):257-64.

Baudel JL, Tankovic J, Carrat F, Vigneau C, Maury E, Lalande V, et al. Does nonadherence to local recommendations for empirical antibiotic therapy on admission to the intensive care unit have an impact on in-hospital mortality? *Therapeutics & Clinical Risk Management*. 2009;5:(3):491-8.

Blasi F, Iori I, Bulfoni A, Corrao S, Costantino S, Legnani D. Can CAP guideline adherence improve patient outcome in internal medicine departments? [Erratum appears in *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):223]. *European Respiratory Journal*. 2008;32:(4):902-10.

Dambrava PG, Torres A, Valles X, Mensa J, Marcos MA, Penarroja G, et al. Adherence to guidelines' empirical antibiotic recommendations and community-acquired pneumonia outcome. *European Respiratory Journal*. 2008;32:(4):892-901.

Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest*. 2006;130(3):794-9.

Diaz A, Kuzmanic G, Platzer L, Sanfuentes F, Espinoza MA, Saldias F. [Medical outcomes and antimicrobial compliance according to the Chilean Society of Respiratory Diseases guidelines for hospitalized patients with community acquired pneumonia]. [Spanish]. *Revista Medica de Chile*. 2003;131:(8):847-56.

Ewig S, Seifert K, Kleinfeld T, Goke N, Schafer H. Management of patients with community acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respiratory Medicine*. 2000;94:(6):556-63.

Ferrer M, Liapikou A, Valencia M, Esperatti M, Theessen A, Antonio MJ, et al. Validation of the American Thoracic Society-Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50:(7):945-52.

Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine*. 2006;119:(10):865-71.

Galayduyk N, Colodner R, Chazan B, Flatau E, Lavi I, Raz R. Adherence to guidelines on empiric use of antibiotics in the emergency room. *Infection*. 2008;36:(5):408-14.

Garcia JC, Ferreira Filho OF, Grion CM, Carrilho CM. Impact of the implementation of a therapeutic guideline on the treatment of nosocomial pneumonia acquired in the intensive care unit of a university hospital. *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*. 2007;33:(2):175-84.

Georges H, Chiche A, Alfandari S, Devos P, Boussekey N, Leroy O. Adult community-acquired bacterial meningitis requiring ICU admission: epidemiological data, prognosis factors and adherence to IDSA guidelines. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2009;28:(11):1317-25.

Grenier C, Pepin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier MS, et al. Impact of guideline consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66:(7):1617-24.

Horn D, Neofytos D, Fishman J, Steinbach W, Anaisie E, Marr KA, et al. Use of the PATH Alliance database to measure adherence to IDSA guidelines for the therapy of candidemia. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2007;26:(12):907-14.

Huijts SM, van Werkhoven CH, Boersma WG, Buijs J, Buunk G, Compaijen CJ, et al. Guideline adherence for empirical treatment of pneumonia and patient outcome. *Treating pneumonia in the Netherlands*. *Netherlands Journal of Medicine*. 2013;71:(10):502-7.

Huvent-Grelle D, Puisieux F, Tettart-Hevin K, Tettart V, Bulckaen H, Simovic B, et al. [Lung diseases in the elderly. Assessment of guidelines for the probabilistic prescription of antibiotics in a department of geriatric care]. [French]. *Presse Medicale*. 2004;33:(8):522-9.

Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2011;11:(3):181-9.

Mak CF, Choi DK, Wong RS, You JH. Clinical and economic analyses of antimicrobial therapy in fever wards of a Hong Kong teaching hospital. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007;45:(12):654-8.

Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2001;35(10):1180-5.

Marras TK, Jamieson L, Chan CK. Inpatient care of community-acquired pneumonia: the effect of antimicrobial guidelines on clinical outcomes and drug costs in Canadian teaching hospitals. *Canadian Respiratory Journal*. 2004;11:(2):131-7.

Marras TK, Chan CK. Use of guidelines in treating community-acquired pneumonia. *Chest*. 1998;113:(6):1689-94.

Maxwell DJ, McIntosh KA, Pulver LK, Easton KL. Empiric management of community-acquired pneumonia in Australian emergency departments. *Medical Journal of Australia*. 2005;183:(10):520-4.

Menendez R, Ferrando D, Valles JM, Vallterra J. Influence of deviation from guidelines on the outcome of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2002;122:(2):612-7.

Menendez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martin-Villasclaras JJ, Borderias L, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2005;172:(6):757-62.

Menendez R, Reyes S, Martinez R, de la Cuadra P, Valles JM, Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2007;29(4):751-6.

Miletin MS, Chan CK. The use of guidelines for the empirical treatment of hospital-acquired pneumonia. *Canadian Respiratory Journal*. 2001;8:255-60.

Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Effects of guideline-concordant antimicrobial therapy on mortality among patients with community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine*. 2004;117:(10):726-31.

Newman J, Thompson C, Hussain Z, Bombassaro AM. Empiric antibiotic prescribing practice in febrile neutropenia: Compliance with IDSA guidelines. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2001;54:255-63.

Orrick JJ, Segal R, Johns TE, Russell W, Wang F, Yin DD. Resource use and cost of care for patients hospitalised with community acquired pneumonia: impact of adherence to infectious diseases society of america guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(11):751-7.

Pagano L, Caira M, Offidani M, Martino B, Candoni A, Valentini CG, et al. Adherence to international guidelines for the treatment of invasive aspergillosis in acute myeloid leukaemia: feasibility and utility (SEIFEM-2008B study). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65:(9):2013-8.

Pradelli J, Risso K, de Salvador FG, Cua E, Ruimy R, Roger PM. Community-acquired pneumonia: impact of empirical antibiotic therapy without respiratory fluoroquinolones nor thirdgeneration cephalosporins. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2014.

Reyes CS, Martinez TR, Cremades Romero MJ, Martinez ME, Soler Cataluna JJ, Menendez VR. Empiric treatment in hospitalized community-acquired pneumonia. Impact on mortality, length of stay and re-admission. *Respiratory Medicine*. 2007;101:(9):1909-15.

Sakaguchi M, Shime N, Iguchi N, Kobayashi A, Takada K, Morrow LE. Effects of adherence to ventilator-associated pneumonia treatment guidelines on clinical outcomes. *Journal of Infection & Chemotherapy*. 2013;19:(4):599-606.

Shorr AF, Bodi M, Rodriguez A, Sole-Violan J, Garnacho-Montero J, Rello J, et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130(1):93-100.

Silveira CD, Ferreira CS, Correa Rde A. Adherence to guidelines and its impact on outcomes in patients hospitalized with community-acquired pneumonia at a university hospital. *Jornal Brasileiro De Pneumologia: Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisiologia*. 2012;38(2):148-57.

Spoorenberg V, Hulscher ME, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):164-9.

Triantafyllidis C, Kapordelis V, Papaetis GS, Orphanidou D, Apostolidou M, Nikolopoulos I, et al. Guidelines adherence for patients with community acquired pneumonia in a Greek hospital. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(1):1-9.

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. *European Journal of Medical Research*. 2011;16:(7):315-23.

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.

Bal AM, Shankland GS, Scott G, Imtiaz T, Macaulay R, McGill M. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: a single centre experience. *Int J Clin Pract.* 2014;68(1):20-7.

Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius M, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006;57:(2):326-30.

Cortoos PJ, Gilissen C, Laekeman G, Peetermans WE, Leenaers H, Vandorpe L, et al. Length of stay after reaching clinical stability drives hospital costs associated with adult community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(3):219-26.

Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA, Walraven G, Hermans PW, Meis JF, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2014.

Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. *Journal of Clinical Pathology.* 1997;50:(12):1010-2.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma.* 2009;66(5):1343-8.

Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *Journal of Infection.* 1997;35(3):283-8.

Engel MF, van Velzen M, Hoepelman AI, Thijsen S, Oosterheert JJ. Positive urinary antigen tests for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: a 7-year retrospective evaluation of health care cost and treatment consequences. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2013;32(4):485-92.

Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine.* 2014;40(1):32-40.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Medicine.* 2007;33(9):1533-40.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials G. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicentre observational study. *J Crit Care.* 2008;23(1):82-90.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect.* 2014;7:177-82.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection.* 2014;42(5):829-34.

Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2013;21(3):172-6.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1210-8.

Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis.* 2014;14:272.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial.[Erratum appears in Intensive Care Med. 2014 Nov;40(11):1794]. Intensive Care Medicine. 2014;40(10):1399-408.

Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. Intensive Care Medicine. 2014;40(1):41-9.

Oosterheert JJ, Bonten MJ, Buskens E, Schneider MM, Hoepelman IM. Algorithm to determine cost savings of targeting antimicrobial therapy based on results of rapid diagnostic testing. J Clin Microbiol. 2003;41(10):4708-13.

Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, Paladino JA, Williams JD, Cumbo TJ, et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993;16(3):255-64.

Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. Infection. 2010;38(5):357-62.

Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. BMC Infect Dis. 2011;11:279.

Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. Infection. 2011;39(4):319-25.

Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. Infection. 2013;41(1):203-10.

Helmons PJ, Grouls RJ, Roos AN, Bindels AJ, Wessels-Basten SJ, Ackerman EW, et al. Using a clinical decision support system to determine the quality of antimicrobial dosing in intensive care patients with renal insufficiency. Qual Saf Health Care. 2010;19(1):22-6.

Jiang SP, Zhu ZY, Ma KF, Zheng X, Lu XY. Impact of pharmacist antimicrobial dosing adjustments in septic patients on continuous renal replacement therapy in an intensive care unit. Scand J Infect Dis. 2013;45(12):891-9.

Preston SL, Briceland LL, Lomaestro BM, Lesar TS, Bailie GR, Drusano GL. Dosing adjustment of 10 antimicrobials for patients with renal impairment. Ann Pharmacother. 1995;29(12):1202-7.

Ritchie DJ, Reichley RM, Canaday KL, Bailey TC. Evaluation and financial impact of imipenem/cilastatin dosing in elderly patients based on renal function and body weight. J Pharm Technol. 1993;9(4):160-3.

Tachi T, Teramachi H, Asano S, Tanaka K, Fukuta M, Osawa T, et al. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients. Pharmazie. 2013;68(12):977-82.

Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P, et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmaco-economic analysis. Ann Pharmacother. 1996;30(6):596-602.

Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Penarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community acquired pneumonia: a randomized controlled trial. The American journal of medicine. 2001;111(5):367-74.

Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, Giordano TP, Stager CE, Reitman CA, et al. Oral stepdown therapy is comparable to intravenous therapy for Staphylococcus aureus osteomyelitis. Journal of Infection. 2007;54(6):539-44.

Gangji D, Jacobs F, de Jonckheer J, Coppens L, Serruys E, Hanotte F, et al. Randomized study of intravenous versus sequential intravenous/oral regimen of ciprofloxacin in the treatment of gramnegative septicemia. *American Journal of Medicine*. 1989;87(5A):206S-8S.

Kohno S, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Higa F, et al. Early switch therapy from intravenous sulbactam/ampicillin to oral garenoxacin in patients with community acquired pneumonia: a multicenter, randomized study in Japan. *Journal of Infection & Chemotherapy*. 2013;19(6):1035-41.

Monmaturapoj T, Montakantikul P, Mootsikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400mg once daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis*. 2012;16(12):e843-9.

Ng FH, Wong WM, Wong BC, Kng C, Wong SY, Lai KC, et al. Sequential intravenous/oral antibiotic vs. continuous intravenous antibiotic in the treatment of pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(6):1083-90.

Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respiratory Medicine*. 1998;92(8):1032-9.

Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers JWJ, Hustinx WMN, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: Multicentre randomised trial. *British Medical Journal*. 2006;333(7580):1193-5.

Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gelber JA, Serriane DJ, Cumbo TJ, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *American Journal of Medicine*. 1991;91(5):462-70.

Regnier B. [Comparative study of intravenous ceftriaxone followed by oral cefixime versus ceftriaxone alone in the treatment of severe upper urinary tract infections]. *Presse Medicale*. 1989;18(32):1617-21.

Ribas Y, Bombardo J, Aguilar F, Jovell E, Alcantara-Moral M, Campillo F, et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of a short course of intravenously administered amoxicillin plus clavulanic acid followed by oral antibiotic in patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(11):1363-70.

Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest*. 1996;110(4):965-71.

Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol*. 2000;33(4):564-9.

Vogel F, Bodem G, Huth K, Kunze M, Rosch W, Koch HU. Efficacy and tolerance of cefotaxime followed by oral cefixime versus cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infections. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 1994;55(SUPPL. A):42-8.

Bootman JL, Wertheimer AI, Zaske D, Rowland C. Individualizing gentamicin dosage regimens in burn patients with gram-negative septicemia: a cost-benefit analysis. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1979;68(3):267-72.

Zaske DE, Bootman JL, Solem LB, Strate RG. Increased burn patient survival with individualized dosages of gentamicin. *Surgery*. 1982;91(2):142-9.

Burton ME, Ash CL, Hill DP, Jr., Handy T, Shepherd MD, Vasko MR. A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1991;49(6):685-94.

- Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug-monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1987;9(3):306-10.
- Destache CJ, Meyer SK, Padomek MT, Ortmeier BG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides for gram-negative infections. *DICP : the annals of pharmacotherapy*. 1989;23(1):33-8.
- Destache CJ, Meyer SK, Bittner MJ, Hermann KG. Impact of a clinical pharmacokinetic service on patients treated with aminoglycosides: A cost-benefit analysis. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1990;12(5):419-26.
- Dillon KR, Dougherty SH, Casner P, Polly S. Individualized pharmacokinetic versus standard dosing of amikacin: a comparison of therapeutic outcomes. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1989;24(4):581-9.
- Fernandez de Gatta MD, Calvo MV, Hernandez JM, Caballero D, San Miguel JF, Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(3):332-40.
- Hoffa DE. Serial pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: A community hospital experience. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1989;11(5):574-9.
- Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(6):876-9.
- Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome assessment of minimizing vancomycin monitoring and dosing adjustments. *Pharmacotherapy*. 1999;19(3):257-66.
- Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, Chung LS, Gross CA, Roback JA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1993;4(1):81-90.
- Leon-Djian CB, Bourguignon L, Spath HM, Maire P. [Cost-effectiveness analysis of active TDM in elderly patients treated with aminoglycosides]. *Therapie*. 2011;66(5):445-52.
- Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):1080-7.
- Sveska KJ, Roffe BD, Solomon DK, Hoffmann RP. Outcome of patients treated by an aminoglycoside pharmacokinetic dosing service. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1985;42(11):2472-8.
- van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1999;21(1):63-73.
- Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. *Ann Pharmacother*. 1994;28(12):1335-9.
- Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125(5):1791-9.
- Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1656-63.
- Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(2 Pt 1):505-11.
- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Bedos JP, Lepape A, et al. Strategies of initiation and streamlining of antibiotic therapy in 41 French intensive care units. *Crit Care*. 2011;15(1):R17.

- Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, Kearney MP, Scott MG, Darwish Elhajji FW, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum betalactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):171-9.
- Aldeyab MA, Scott MG, Kearney MP, Alahmadi YM, Magee FA, Conlon G, et al. Impact of an enhanced antibiotic stewardship on reducing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in primary and secondary healthcare settings. *Epidemiol Infect*. 2014;142(3):494-500.
- Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergonul O, Balik I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci*. 2011;8(4):339-44.
- Anassi EO, Ericsson C, Lal L, McCants E. Using a pharmaceutical restriction program to control antibiotic use. *Formulary*. 1995;30(11):711-4.
- Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, Tasbakan M, Pullukcu H, Tunger A, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *Journal of Infection*. 2007;55(1):41-8.
- Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, Page D, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2005;59(2):83-9.
- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Molinari MP, Rebesco B, McDermott JL, et al. Impact of limited cephalosporin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the intensive care unit. *J Chemother*. 2009;21(6):633-8.
- Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, Hedhili A, et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *Journal of Infection & Chemotherapy*. 2006;12(4):190-4.
- Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(2):137-42.
- Du B, Chen D, Liu D, Long Y, Shi Y, Wang H, et al. Restriction of third-generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1088-93.
- Falagas ME, Bliziotis IA, Michalopoulos A, Sermaides G, Papaioannou VE, Nikita D, et al. Effect of a policy for restriction of selected classes of antibiotics on antimicrobial drug cost and resistance. *J Chemother*. 2007;19(2):178-84.
- Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum (beta)-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(2):416-21.
- Lan CK, Hsueh PR, Wong WW, Fung CP, Lau YT, Yeung JY, et al. Association of antibiotic utilization measures and reduced incidence of infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36(3):182-6.
- Mach R, Vlcek J, Prusova M, Batka P, Rysavy V, Kubena A. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm World Sci*. 2007;29(5):565-72.
- Mansouri MD, Cadle RM, Agbahiwe SO, Musher DM. Impact of an antibiotic restriction program on antibiotic utilization in the treatment of community-acquired pneumonia in a Veterans Affairs Medical Center. *Infection*. 2011;39(1):53-8.
- Martin C, Ofotokun I, Rapp R, Empey K, Armitstead J, Pomeroy C, et al. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *Am J Health-Syst Pharm*. 2005;62(7):732-8.

- Medina Presentado JC, Paciel Lopez D, Berro Castiglioni M, Gerez J. Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidence of *Acinetobacter* spp. and improved susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(6):603-9.
- Mimica Matanovic S, Bergman U, Vukovic D, Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V. Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on *Escherichia coli* resistance--antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;36(4):369-73.
- Morgan AS, Brennan PJ, Fishman NO. Impact of a vancomycin restriction policy on use and cost of vancomycin and incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Ann Pharmacother*. 1997;31(9):970-3.
- Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(4):360-5.
- Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis*. 2005;58(6):338-43.
- Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1983-6.
- Petrikos G, Markogiannakis A, Papaparaskevas J, Daikos GL, Stefanakos G, Zisis NP, et al. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital.[Erratum appears in *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Sep;30(3):287 Note: Papapareskevas Joseph [corrected to Papaparaskevas, Joseph]]. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):34-8.
- Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(14):1233-7.
- Regal RE, DePestel DD, VandenBussche HL. The effect of an antimicrobial restriction program on *Pseudomonas aeruginosa* resistance to beta-lactams in a large teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2003;23(5):618-24.
- Sistanizad M, Kouchek M, Miri M, Goharani R, Solouki M, Ayazkhoo L, et al. Carbapenem Restriction and its Effect on Bacterial Resistance in an Intensive Care unit of a Teaching Hospital. *Iran*. 2013;12(3):503-9.
- Tsiata C, Tsekouras V, Karokis A, Starakis J, Bassaris HP, Maragoudakis M, et al. Cost effectiveness of antibacterial restriction strategies in a tertiary care university teaching hospital. *Disease Management and Health Outcomes*. 2001;9(1):23-32.
- White AC, Jr., Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 1997;25(2):230-9.
- Woodward RS, Medoff G, Smith MD, Gray JL, 3rd. Antibiotic cost savings from formulary restrictions and physician monitoring in a medical-school-affiliated hospital. *American Journal of Medicine*. 1987;83(5):817-23.
- Young EJ, Sewell CM, Koza MA, Clarridge JE. Antibiotic resistance patterns during aminoglycoside restriction. *Am J Med Sci*. 1985;290(6):223-7.
- Classen DC, Burke JP, Wenzel RP. Infectious diseases consultation: impact on outcomes for hospitalized patients and results of a preliminary study. *Clin Infect Dis*. 1997;24(3):468-70.

Forsblom E, Ruotsalainen E, Ollgren J, Jarvinen A. Telephone consultation cannot replace bedside infectious disease consultation in the management of Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(4):527-35.

Honda H, Krauss MJ, Jones JC, Olsen MA, Warren DK. The value of infectious diseases consultation in Staphylococcus aureus bacteremia. *The American journal of medicine*. 2010;123(7):631-7.

Lahey T, Shah R, Gittzus J, Schwartzman J, Kirkland K. Infectious diseases consultation lowers mortality from Staphylococcus aureus bacteremia. *Medicine*. 2009;88(5):263-7.

Lemmen SW, Hafner H, Kotterik S, Lutticken R, Topper R. Influence of an infectious disease service on antibiotic prescription behavior and selection of multiresistant pathogens. *Infection*. 2000;28(6):384-7.

Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(4):283-90.

Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, Theilacker C, Wagner D, Hubner J, et al. Mortality of S. aureus bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *The Journal of infection*. 2009;59(4):232-9

Primärstudien

Hellyer 2020

Hellyer TP. The evaluation of a biomarker-based exclusion of ventilator-associated pneumonia to improve antibiotic stewardship. a multi-centre validation study and randomised controlled trial. *Journal of the intensive care society*. 2019;20(2):245-7.

Hellyer TP, Anderson NH, Parker J, Dark P, Van Den Broeck T, Singh S, et al. Effectiveness of biomarker-based exclusion of ventilator-acquired pneumonia to reduce antibiotic use (VAPrapid-2): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):318.

Hellyer TP, McAuley DF, Walsh TS, Anderson N, Conway Morris A, Singh S, et al. Biomarker-guided antibiotic stewardship in suspected ventilator-associated pneumonia (VAPrapid2): a randomised controlled trial and process evaluation. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(2):182-91.

Kim 2012

Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012;16(1):R28.

Micek 2004

Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125(5):1791-9.

Paonessa 2019

Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, Lizza BD, Donnelly HK, Malczynski M, et al. Rapid Detection of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in BAL: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2019;155(5):999-1007.

Rattanaumpawan 2018

Rattanaumpawan P, Upapan P, Thamlikitkul V. A noninferiority cluster-randomized controlled trial on antibiotic postprescription review and authorization by trained general pharmacists

and infectious disease clinical fellows. *Infection control and hospital epidemiology*. 2018;39(10):1154-62.

Ridgway 2021

Ridgway JP, Robicsek A, Shah N, Smith BA, Singh K, Semel J, et al. A Randomized Controlled Trial of an Electronic Clinical Decision Support Tool for Inpatient Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e265-e71.

Trupka 2017

Trupka T, Fisher K, Micek ST, Juang P, Kollef MH. Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study. *Crit Care*. 2017;21(1):180.

Laufende Studien

EUCTR2021-002197-78-FR. Antimicrobial Stewardship For Ventilator Associated Pneumonia in Intensive Care. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002197-78-FR>. 2022.

High J, Enne VI, Barber JA, Brealey D, Turner DA, Horne R, et al. INHALE: the impact of using FilmArray Pneumonia Panel molecular diagnostics for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia on antimicrobial stewardship and patient outcomes in UK Critical Care? study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1).

NCT04153682. Trial on a Strategy Combining Rapid Diagnostic Testing and Antimicrobial Stewardship to Improve Antibiotic Use in Patients With Hospital-acquired Pneumonia. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04153682>. 2019.

NCT05124977. Antimicrobial Stewardship For Ventilator Associated Pneumonia in Intensive Care. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05124977>. 2021.

5.9.2. Fragestellung 2

Systematische Übersichten

Hagel S, Scherag A, Schuierer L, Hoffmann R, Luyt CE, Pletz MW, et al. Effect of antiviral therapy on the outcomes of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus detected in the respiratory tract: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):584.

Eingeschlossene Studien:

Aisenberg GM, Aisenberg G, Torres HA, Torres H, Tarrand J, Safdar A, et al. Herpes simplex virus lower respiratory tract infection in patients with solid tumors. *Cancer*. 2009;115:199–206.

Camps K, Jorens PG, Demey HE, Pattyn SR, Ieven M. Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:758–9.

Heimes E, Baier M, Forstner C, Weis S, Bauer M, Fritzenwanger M, et al. Effect of antiviral therapy on the outcome of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus type 1 in bronchoalveolar lavage fluid: a retrospective cohort study. *Chest*. 2020.

Luyt C-E, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M-H, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:935–42.

Scheithauer S, Manemann AK, Krüger S, Häusler M, Krüttgen A, Lemmen SW, et al. Impact of herpes simplex virus detection in respiratory specimens of patients with suspected viral pneumonia. *Infection*. 2010;38:401–5.

Schuieler L, Gebhard M, Ruf H-G, Jaschinski U, Berghaus TM, Wittmann M, et al. Impact of acyclovir use on survival of patients with ventilator-associated pneumonia and high load herpes simplex virus replication. *Crit Care*. 2020;24:12.

Traen S, Bochanen N, Ieven M, Schepens T, Bruynseels P, Verbrugghe W, et al. Is acyclovir effective among critically ill patients with herpes simplex in the respiratory tract? *J Clin Virol*. 2014;60:215–21.

van den Brink J-W, Simoons-Smit AM, Beishuizen A, Girbes ARJ, van Schijndel RJM S, ABJ G. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonisation in the critically ill: marker or mediator? *J Clin Virol*. 2004;30:68–72.

Primärstudien

Luyt C-E, Forel J-M, Hajage D, Jaber S, Cayot-Constantin S, Rimmelé T, et al. Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(2):263-72.

5.9.3. Fragestellung 3

1. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC pulm*. 2016;16:40.

Eingeschlossene Studien:

Hallal A, Cohn SM, Namias N, Habib F, Baracco G, Manning RJ, et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007;8:73–82.

Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:106–15.

Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, Garcia MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–71.

Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, Baram D, Duan T, Monteforte M, et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36:2008–13.

Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1225–33.

Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2645–9.

2. Tang R, Luo R, Wu B, Wang F, Song H, Chen X. Effectiveness and safety of adjunctive inhaled antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2021;65:133-9.

Eingeschlossene Studien:

Brown RB, Kruse JA, Counts GW, Russell JA, Christou NV, Sands ML. Double-blind study of endotracheal tobramycin in the treatment of gram-negative bacterial pneumonia. The Endotracheal Tobramycin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(2):269-72.

Le Conte P, Potel G, Clémenti E, et al. Administration d'aérosols de tobramycine chez des patients ayant une pneumopathie nosocomiale: étude préliminaire [Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study]. *Presse Med*. 2000;29(2):76-78.

Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(12):2645-49.

Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, García MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med.* 2012; 38(2):263-71.

Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(10):1225-33.

Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, Boulain T, Ivanyi Z, János G, Garot D, Koura F, Zakyntinos E, Dimopoulos G, Torres A, Danker W, Montgomery BA. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest.* 2017; 151(6):1239-46.

Liu C, Zhang YT, Peng ZY, Zhou Q, Hu B, Zhou H, Li GJ. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130(10):1196-201.

Ammar MA, Abdalla W. Effect of extended infusion of meropenem and nebulized amikacin on Gram-negative multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2018; 12(1):89-94.

Nassar YS, Saber-Ayad M, Shash RY. Combined microbiological and clinical outcomes of short-term inhaled colistin adjunctive therapy in ventilator-associated pneumonia. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2018; 67:376-83.

Stokker J, Karami M, Hoek R, Gommers D, van der Eerden M. Effect of adjunctive tobramycin inhalation versus placebo on early clinical response in the treatment of ventilator-associated pneumonia: the VAPORISE randomized -controlled trial. *Intensive Care Med.* 2020; 46(3):546-8.

Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, Dhand R, Kaye SK, Lawatscheck R, McLeroth P, Nicolau DP, Wang C, Wood GC, Wunderink RG, Chastre J. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(3):330-40.

3. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Critical Care Medicine.* 2015;43(3):527-33.

(in die Metaanalysen) eingeschlossene Studien:

Doshi NM, Cook CH, Mount KL, et al: Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: A retrospective study. *BMC Anesthesiol* 2013; 13:45

Kalin G, Alp E, Coskun R, et al: Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Do we really need this treatment? *J Infect Chemother* 2012; 18:872–877

Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al: Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: A matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1238–1244

Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al: Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: A comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1230–1236

Naesens R, Vlieghe E, Verbrugghe W, et al: A retrospective observational study on the efficacy of colistin by inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial

pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Infect Dis* 2011; 11:317

Pérez-Pedrero MJ, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S: [Nebulized colistin treatment of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection in critical ill patients]. *Med Intensiva* 2011; 35:226–231

Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al: Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2645–2649

Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, et al: Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest* 2013; 144:1768–1775

4. Xu F, He LL, Che LQ, Li W, Ying SM, Chen ZH, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Critical Care (London, England)*. 2018;22(1):301.

Eingeschlossene Studien:

Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad II, Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(3):253–9.

Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, Maraki S, Dimopoulou D, Georgopoulos D, Samonis G. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1238–44.

Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230–6.

Perez-Pedrero MJ, Sanchez-Casado M, Rodriguez-Villar S. Nebulized colistin treatment of multi-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection in critical ill patients. *Med Int*. 2011;35(4):226–31.

Kalin G, Alp E, Coskun R, Demiraslan H, Gundogan K, Doganay M. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: do we really need this treatment? *J Infect Chemother*. 2012;18(6):872–7.

Doshi NM, Cook CH, Mount KL, Stawicki SP, Frazee EN, Personett HA, Schramm GE, Arnold HM, Murphy CV. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):45.

Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, Spanu T, Antonelli M. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768–75.

Migiyama Y, Hirotsako S, Tokunaga K, Migiyama E, Tashiro T, Sagishima K, Kamohara H, Kinoshita Y, Kohroggi H. Aerosolized tobramycin for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:142–7.

Le Conte P, Potel G, Clementi E, Legras A, Villers D, Bironneau E, Cousson J, Baron D. Administration of tobramycin aerosols in patients with nosocomial pneumonia: a preliminary study. *Presse Med*. 2000;29(2):76–8.

Hallal A, Cohn SM, Namias N, Habib F, Baracco G, Manning RJ, Crookes B, Schulman CI. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect*. 2007;8(1):73–82.

Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2645–9.

Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–15.

Niederman MS, Chastre J, Corkery K, Fink JB, Luyt CE, Garcia MS. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):263–71.

Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(10):1225–33.

Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26.

Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, Boulain T, Ivanyi Z, Janos G, Garot D, et al. A randomized trial of the amikacin Fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. *Chest*. 2017;151(6):1239–46.

Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226–33.

5.9.4. Fragestellung 4

Systematische Übersichten

Bai XR, Liu JM, Jiang DC, Yan SY. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy versus combination therapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP): a meta-analysis of cohort studies. *J Chemother*. 2018;30(3):172-8.

Eingeschlossene Studien:

10 De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014;18.R90

- 18 Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Ruiz J, Yagüe G. Multidrug and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: factors associated with mortality. *Med Clin*. 2012;138:650–655.
- 19 Heizmann WR, Löschmann P-A, Eckmann C, von Eiff C, Bodmann K-F, Petrik C. Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria. *Infection*. 2014;43:37–43.
- 20 Lopez-Cortes LE, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Bou G, Tomas M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3119–3126.
- 21 Montravers P, Dupont H, Bedos J, Bret P, Grp CAT. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting. *Intensive Care Med*. 2014;40:988–997.

Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med*. 2010;38(8):1651–64.

Eingeschlossene Studien:

Sculier JP, Coppens L, Klastersky J: Effectiveness of mezlocillin and endotracheally administered sisomicin with or without parenteral sisomicin in the treatment of Gram-negative bronchopneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9:63–68

Karnad A, Alvarez S, Berk SL: Pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Am J Med* 1985; 79:61–67

Vazquez EG, Mensa J, Martinez JA, et al: Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:190–195

Dwyer R, Ortqvist A, Aufwerber E, et al: Addition of a macrolide to a b-lactam in bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 518–521

Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444

Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498

Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al: Enterobacter bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:585–590

Kim BN, Lee SO, Choi SH, et al: Outcome of antibiotic therapy for third-generation cephalosporin-resistant Gram-negative bacteraemia: An analysis of 249 cases caused by *Citrobacter*, *Enterobacter*, and *Serratia* species. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:106–111

Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, et al: Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:447–451

Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, et al: Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389–395

Damas P, Garweg C, Monchi M, et al: Combination therapy versus monotherapy: A randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care* 2006; 10:R52

Korvick JA, Bryan CS, Farber B, et al: Prospective observational study of Klebsiella bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus mono-therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2639–2644

Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, et al: Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309–1313

Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram-negative bacteremia IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344–355

McCue JD: Improved mortality in gram-negative bacillary bacteremia. *Arch Intern Med* 1985; 145:1212–1216

Bouza E, Garcia DLT, Erice A, et al: Serratia bacteremia. *Diagnos Microbiol Infect Dis* 1987; 7:237–247

Carbon C, Auboyer C, Becq-Giraudon B, et al: Cefotaxime (C) vs cefotaxime 1 amikacin (C 1 A) in the treatment of septicemia due to enterobacteria: A multicenter study. *Chemioterapia* 1987; 6(2 Suppl):367–68

McCue JD: Gram-negative bacillary bacteremia in the elderly: Incidence, ecology, etiology, and mortality. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35:213–218

Kuikka A, Sivonen A, Emelianova A, et al: Prognostic factors associated with improved outcome of Escherichia coli bacteremia in a Finnish university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:125–134

Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al: Lack of effect of combination antibiotic therapy on mortality in patients with pneumococcal sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:688–690

Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H, et al: Pseudomonas aeruginosa bacteremia: An analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998; 2:211–215

Gullberg RM, Homann SR, Phair JP: Enterococcal bacteremia: Analysis of 75 episodes. *Rev Infect Dis* 1989; 11:74–85

Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al: Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: A prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1127–1133

Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, et al: Randomized trial of monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008; 36:737–744

Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG: Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837–1842

Dupont H, Carbon C, Carlet J: Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an amino-glycoside in treatment of severe generalized peritonitis: A multicenter randomized controlled trial The Severe Generalized Peritonitis Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2028–2033

Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al: Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: Implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31–37

- Kim BN, Ryu J, Kim YS, et al: Retrospective analysis of clinical and microbiological aspects of *Klebsiella oxytoca* bacteremia over a 10-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:419–426
- Fernandez-Guerrero M, Gudiol F, Rodriguez-Torres A, et al: Nosocomial pneumonia: Comparative multicentre trial between monotherapy with cefotaxime and treatment with antibiotic combinations. *Infection* 1991; 19(Suppl 6):S320–S325
- Kuikka A, Valtonen VV: Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:701–708
- Piccart M, Klastersky J, Meunier F, et al: Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26:870–875
- Bodey GP, Jadeja L, Elting L: *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1621–1629
- Rios J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al: Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895
- Chamot E, Boffi EA, Rohner P, et al: Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2756–2764
- Kljucar S, Heimesaat M, von Pritzbuer E, et al: Ceftazidim mit und ohn tobramycin versus azlocillin plus tobramycin in der therapie bronchopulmonaler infektionen bei intensivpatienten. *Infection* 1987; 15: S185–S191
- Kljucar S, Heimesaat M, van Pritzbuer E, et al: Comparative clinical trial with ceftazidime (CAZ) versus Ceftazidime plus tobramycin (TOB) versus azlocillin (AZL) plus tobramycin in ventilated patients with nosocomial lower respiratory tract infection (LRTI). *Proceedings of the 30th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990; 953
- D’Antonio D, Fioritoni G, Iacone A, et al: Randomized comparison of ceftriaxone versus ceftriaxone plus amikacin for the empiric treatment of infections in patients with altered host defense: Microbiological and clinical evaluation. *Chemotherapy* 1992; 28:420–427
- Hilf M, Yu VL, Sharp J, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87:540–546
- Watanakunakorn C, Patel R: Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993; 17:74–78
- Klastersky J, Cappel R, Daneau D: Therapy with carbenicillin and gentamicin for patients with cancer and severe infections caused by gram-negative rods. *Cancer* 1973; 31:331–336
- Montgomerie JZ, Ota JK: *Klebsiella* bacteremia. *Arch Intern Med* 1980; 140:525–527
- Graninger W, Ragette R: Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:49–57
- Ko WC, Lee HC, Chuang YC, et al: Clinical features and therapeutic implications of 104 episodes of monomicrobial *Aeromonas* bacteraemia. *J Infect* 2000; 40:267–273
- Aspa J, Rajas O, Rodriguez DC, et al: Impact of initial antibiotic choice on mortality from pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:1010–1019
- Fainstein V, Bodey GP, Elting L, et al: A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12(Suppl 10): 101–10
- Maki DG, Agger WA: Enterococcal bacteremia: Clinical features, the risk of endocarditis, and management. *Medicine* 1988; 67: 248–269

Mendelson MH, Gurtman A, Szabo S, et al: Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994; 18: 886–895

Bodey GP, Elting LS, Rodriguez S, H et al: Klebsiella bacteremia: A 10-year review in a cancer institution. Cancer 1989; 64: 2368–2376

Feldman C, Smith C, Levy H, et al: Klebsiella pneumoniae bacteraemia at an urban general hospital. J Infect 1990; 20:21–31

Tapper ML, Armstrong D: Bacteremia due to Pseudomonas aeruginosa complicating neoplastic disease: A progress report. J Infect Dis 1974; 130:S14–S23

Hammond JM, Potgieter PD, Linton DM, et al: Intensive care management of community-acquired Klebsiella pneumonia. Respir Med 1991; 85:11–16

3. Onorato L, Macera M, Calo F, Cirillo P, Di Caprio G, Coppola N. Beta-lactam monotherapy or combination therapy for bloodstream infections or pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2022;59(3):106512.

Eingeschlossene Studien:

Paulsson M , Granrot A , Ahl J , Tham J , Resman F , Riesbeck K , et al. Antimicrobial combination treatment including ciprofloxacin decreased the mortality rate of Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36:1187–96 .

Ripa M , Rodríguez-Núñez O , Cardozo C , Naharro-Abellán A , Almela M , Marco F , et al. Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. J Antimicrob Chemother 2017;72:3443–52 .

Tapper ML , Armstrong D . Bacteremia due to Pseudomonas aeruginosa complicating neoplastic disease: a progress report. J Infect Dis 1974;130:S14–23 .

Fainstein V , Bodey GP , Elting L , Bolivar R , KeatingMJ , McCredieKB , et al. A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. J Antimicrob Chemother 1983;12(Suppl. A):101–10 .

Bodey GP . Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985;145:1621–9 .

Norrby SR , Vandercam B , Louie T , Runde V , Norberg B , Anniko M , et al. Imipenem/cilastatin versus amikacin plus piperacillin in the treatment of infections in neutropenic patients: a prospective, randomized multi-clinic study. Scand J Infect Dis 1988;52:65–78 .

Hilf M , Yu VL , Sharp J , ZuravleffJJ , Korvick JA , Muder RR . Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients from the infectious disease and special pathogens sections. Am J Med 1989;87:540–6 .

Piccart M , Klastersky J , Meunier F , Lagast H , Van Laethem Y , Weerts D . Single–drug versus combination empirical therapy for Gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. Antimicrob Agents Chemother 1984;26:870–5 .

Mendelson MH , Gurtman A , Szabo S , Neibart E , Meyers BR , Policar M , et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1994;18:886–95 .

Leibovici L , Paul M , Poznanski O , Drucker M , Samra Z , Konigsberger H , et al. Monotherapy versus β -lactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1127–33 .

Kuikka A , Valtonen VV . Factors associated with improved outcome of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:701–8 .

- Siegman-Igra Y , Ravona R , Primerman H , Giladi M . Pseudomonas aeruginosa bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. *Int J Infect Dis* 1998;2:211–15 .
- Todeschini G , Franchini M , Tecchio C , Meneghini V , Pizzolo G , Veneri D , et al. Improved prognosis of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in 127 consecutive neutropenic patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis* 1999;3:99–104 .
- Chatzinikolaou I , Abi-Said D , Bodey GP , Rolston KVI , Tarrand JJ , Samonis G . Recent experience with Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000;160:501–9 .
- Del Favero A , Menichetti F , Martino P , Bucaneve G , Micozzi A , Gentile G , et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295–301 .
- Chamot E , El Amari EB , Rohner P , Van Delden C . Effectiveness of combination antimicrobial therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2756–64 .
- Endimiani A , Luzzaro F , Pini B , Amicosante G , Rossolini GM , Toniolo AQ . Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: risk factors and treatment outcome related to expression of the PER-1 extended-spectrum beta-lactamase. *BMC Infect Dis* 2006;6:52 .
- Micek ST , Lloyd AE , Ritchie DJ , Reichley RM , Fraser VJ , Kollef MH . Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1306–11 .
- Garnacho-Montero J , Sa-Borges M , Sole-Violan J , Barcenilla F , Escobedo-Ortega A , Ochoa M , et al. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888–95 .
- Chaudhary M , Shrivastava S , Varughese L , Sehgal R . Efficacy and safety evaluation of fixed dose combination of cefepime and amikacin in comparison with cefepime alone in treatment of nosocomial pneumonia patients. *Curr Clin Pharmacol* 2008;3:118–22 .
- Chaudhary M , Shrivastava S , Sehgal R . Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of ceftazidime-tobramycin in comparison with ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Curr Clin Pharmacol* 2009;4:62–6 .
- Bliziotis IA , Petrosillo N , Michalopoulos A , Samonis G , Falagas ME . Impact of definitive therapy with beta-lactam monotherapy or combination with an aminoglycoside or a quinolone for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. *PLoS One* 2011;6:e26470 .
- Park SY , Park HJ , Moon SM , Park KH , Chong YP , Kim MN , et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012;12:308 .
- Bowers DR , Liew YX , Lye DC , Kwa AL , Hsu LY , Tam VH . Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1270–4 .
- Peña C , Suarez C , Ocampo-Sosa A , Murillas J , Almirante B , Pomar V , et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013;57:208–16 .
- Kim YJ , Jun YH , Kim YR , Park KG , Park YJ , Kang JY , et al. Risk factors for mortality in patients with Pseudomonas aeruginosa bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy. *BMC Infect Dis* 2014;14:161 .

Samonis G , Vardakas KZ , Kofteridis DP , Dimopoulou D , Andrianaki AM , Chatzinikolaou I , et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2014;42:721–8 .

Tan SH , Teng CB , Ng TM , Lye DCB . Antibiotic therapy and clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) bacteraemia. *Ann Acad Med Singapore* 2014;43:526–34 .

Kim HS , Park BK , Kim S koo , Han SB , Lee JW , Lee DG , et al. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2017;17:500 .

Yoon YK , Kim HA , Ryu SY , Lee EJ , Lee MS , Kim J , et al. Tree-structured survival analysis of patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a multicenter observational cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;87:180–7 .

Díaz-Cañestro M , Periañez L , Mulet X , Martín-Pena ML , Fraile-Ribot PA , Ayestarán I , et al. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: experience from the Balearic Islands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37:2191–200 .

Tschudin-Sutter S , Fosse N , Frei R , Widmer AF . Combination therapy for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *PLoS One* 2018;13:e0203295 .

Pilmis B , Alby-Laurent F , Fasola ML , Seegers V , Guery R , Guet-Revillet H , et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in children: a 9-year retrospective study. *Eur J Pediatr* 2020;179:1247–54 .

Babich T , Naucler P , Valik JK , Giske CG , BenitoN , CardonaR , et al. Combination versus monotherapy as definitive treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a multicentre retrospective observational cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:2172–81 .

4. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(1):CD003344.

Eingeschlossene Studien:

Abrams B, Sklaver A, Hoffman T, Greenman R. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. *Annals of Internal Medicine* 1979;90(5):789-91.

Ramirez de Aguilar R. Clinical trial on efficacy and safety of cePizoxime compared with penicillin-gentamicin of managing of adult severe infections [Estudio clinico para determinar la eficacia y seguridad de cePizoxima en comparacion con penicilina-gentamicina en el manejo de las infecciones graves del adulto]. *Compend Invest Clin Latinoam* 1992;12(3):75-8.

Alvarez Lerma F on behalf of the Serious Infection Study Group. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Journal of Chemotherapy* 2001;13(1):70-81.

Arich C, Gouby A, Bengler C, Ardilouze JL, Dubois A, Joubert P, et al. [Comparison of the efficacy of cefotaxime alone and the combination cefazolin-tobramycin in the treatment of enterobacterial septicemia] In French. *Pathologie Biologie (Paris)* 1987;35(5):613-5.

Bansal A, Singhi SC, Jayashree M. Penicillin and gentamicin therapy vs amoxicillin/clavulanate in severe hypoxemic pneumonia. *Indian Journal of Pediatrics* April 2006;73(4):305-9.

Bergeron MG, Mendelson J, Harding GK, Mandell L, Fong IW, Rachlis A, et al. Cefoperazone compared with ampicillin plus tobramycin for severe biliary tract infections. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy* 1988;32(8):1231-6.

Biglino A, Bonasso M, Giannini P. Imipenem/cilastatin as empirical treatment of severe infections in compromised patients. *Journal of Chemotherapy* 1991;3 Suppl 1:208-12.

- Brown RB, Lemeshow S, Teres D. Moxalactam vs carbenicillin plus tobramycin: treatment of nosocomial gram-negative bacillary pneumonias in non-neutropenic patients. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 1984;36(3):557-64.
- Carbon C, Auboyer C, Becq Giraudon B, Bertrand P, Gallais H, Mouton Y, et al. Cefotaxime (C) vs cefotaxime + amikacin (C+ A) in the treatment of septicemia due to enterobacteria: a multicenter study. *Chemioterapia* 1987;6(2 Suppl):367-8.
- Cardozo M, Basualdo W, Martinez R, Matsumura K, Gonzalez-Cabello M, Navarro D, et al. Evolution of the association amoxicillin/sulbactam to a amoxicillin/sulbactam more gentamicins in children with peritonitis of appendicular origin [Evaluacion de la asociacion amoxicilina/sulbactam frente a amoxicilina/sulbactam mas gentamicina en ninos con peritonitis de origen apendicular]. *Pediatría (Asunción)* 2001;28(2):15-9.
- Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38(6):1309-13.
- Cone LA, Woodard DR, Stoltzman DS, Byrd RG. Ceftazidime versus tobramycin-ticarcillin in the treatment of pneumonia and bacteremia. 23rd Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1983; Vol. Abstract no. 843.
- Cone LA, Woodard DR, Stoltzman DS, Byrd RG. Ceftazidime versus tobramycin-ticarcillin in the treatment of pneumonia and bacteremia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1985;28(1):33-6.
- Coppens L, Hanson B, Klastersky J. Therapy of staphylococcal infections with cefamandole or vancomycin alone or with a combination of cefamandole and tobramycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1983;23(1):36-41.
- D'Antonio D, Fioritoni G, Iacone A, Dell'Isola M, Natale D, D'Arcangelo L, et al. Randomized comparison of ceftriaxone versus ceftriaxone plus amikacin for the empirical treatment of infections in patients with altered host defense: microbiological and clinical evaluation. *Chemotherapy* 1992;38(6):420-7.
- Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet JL, Ledoux D, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia. *Critical Care* 2006;10(2):R52.
- Duff P, Keiser JF. A comparative study of two antibiotic regimens for the treatment of operative site infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982;142(8):996-1003.
- Dupont H, Carbon C, Carlet J, for The Severe Generalized Peritonitis Study Group. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000;44(8):2028-33.
- Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillintobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5(3):457-62.
- Figuroa-Damian R, Villagrana-Zesati R, San Martin-Herrasti JM, Arredondo-Garcia JL. Comparison of the therapeutic efficacy of the piperacillin/tazobactam combination vs. ampicillin and gentamycin in the management of post-cesarean endometritis [Comparación de la eficacia terapéutica de piperacilina \tazobactam vs ampicilina más gentamicina en el tratamiento de endometritis poscesárea]. *Ginecología y Obstetricia de Mexico* 1996;64(5):214-8.
- Finer N, Goustas P. Ceftazidime versus aminoglycoside and (ureido)penicillin combination in the empirical treatment of serious infection. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1992;85(9):530-3.

Luis Alberto GR, Enrique RJ, Manuel de Jesus UV, Ana Patricia MB, Jose Javier LN, Jaime MM. Ceftazidime vs crystalline sodium penicillin and amikacin in the treatment of nosocomial pneumonia [CePazidima vs penicilina sodica cristalina y amikacina en el manejo de la neumonia nosocomial]. *Medicina interna Mexico* 1999;15(4):135-7.

Gerecht WB, Henry NK, Hoffman WW, Muller SM, LaRusso NF, Rosenblatt JE, et al. Prospective randomized comparison of mezlocillin therapy alone with combined ampicillin and gentamicin therapy for patients with cholangitis. *Archives of Internal Medicine* 1989;149(6):1279-84.

Gomez J, Moldenauer F, Ruiz G, Canteras M, Redondo C, Molina B, et al. [Monotherapy (ceftazidime) versus combination therapy (cefradine + amikacin) in gram-negative bacteremia. A prospective, randomized study, 1987] In Spanish. *Revista Espanola de Quimioterapia* 1990;3(1):35-40.

Hasali M, Ibrahim M, Sulaiman S, Ahmad Z, Hasali J. A clinical and economic study of community-acquired pneumonia between single versus combination therapy. *Pharmacy World and Science* 2005;27(3):249-53.

Havig O, Hertzberg J. Effect of ampicillin, chloramphenicol, and penicillin-streptomycin in acute cholecystitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1973;8(1):55-8.

Hoepelman IM, Rozenberg-Arska M, Verhoef J. Comparison of once daily ceftriaxone with gentamicin plus cefuroxime for treatment of serious bacterial infections. *Lancet* 1988;1(8598):1305-9.

Holloway WJ. Treatment of infections in hospitalized patients with ticarcillin plus clavulanic acid. A comparative study. *American Journal of Medicine* 1985;79(5B):168-71.

Iakovlev SV, Iakovlev VP, Derevianko, II, Kira EF, and the Meropenem Study Group. [Multicenter open randomized trial of meropenem in comparison to ceftazidime and amikacin used in combination in severe hospital infections]. In Russian. *Antibiotiki i Khimioterapia* 1998;43(1):15-23.

Jaspers CA, Kieft H, Speelberg B, Buiting A, van Marwijk Kooij M, Ruys GJ, et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1998;42(5):1233-8.

Klastersky J, Cappel R, Daneau D. Therapy with carbenicillin and gentamicin for patients with cancer and severe infections caused by gram-negative rods. *Cancer* 1973;31(2):331-6.

Kljucar S, Heimesaat M, von Pritzbuer E, Bauernfeind A. Comparative clinical trial with ceftazidime (CAZ) versus ceftazidime plus tobramycin (TOB) versus azlocillin (AZL) plus tobramycin in ventilated patients with nosocomial lower respiratory tract infections (LRTI). 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1990:Abstract no. 953.

Koehler CO, Arnold H. Controlled clinical study of ceftazidime (3 x 1 g daily) versus piperacillin + tobramycin in patients with nosocomial pneumonia. *International Journal of Experimental and Clinical Chemotherapy* 1990;3(4):211-8.

Korzeniowski O, Sande MA. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts: a prospective study. *Annals of Internal Medicine* 1982;97(4):496-503.

Landau Z, Feld S, Krupsky M. [Ceftriaxone or combined cefazolin-gentamicin for complicated urinary tract infections]. In Hebrew. *Harefuah* 1990;118(3):152-3.

Limson BM, Navarro Almario E, Litam P, Que E, Kua LT. Ceftazidime versus a combination of amikacin and ticarcillin in the treatment of severe infections. *Clinical Therapeutics* 1988;10(5):589-93.

Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AR, Landis SJ, Duperval R, Harding GK, et al. A prospective randomized trial of ceftazidime versus cefazolin/tobramycin in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1987;20(1):95-107.

Martin PY, Unger PF, Auckenthaler R, Waldvogel FA. Efficacy and costs of treatment with ceftriaxone compared to ampicillinegentamicin in acute pyelonephritis. In French [Efficacite et cout d'un traitement de ceftriaxone compare a l'ampicillinegentamicine dans les pyelonehrites aigues]. *Reveu Medecale Suisse Romande* 1991;111(7):609-17.

McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC, Chin JK, Burroughs AK, McIntyre N. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997;25(4):833-6.

Mergoni M, Stocchetti N, De Cristofaro A, Antonioni M, Zuccoli P. Azlocillin versus azlocillin plus amikacin in the treatment of severe infections in intensive care unit patients. *Chemioterapia* 1987;6(4):286-9.

Moreno A, Vilardell J, Ricart MJ, Claramonte X, Campistol JM, Oppenheimer F. Efficacy of several empirical antibacterial treatment regimens in renal transplant patients with fever [Eficacia de varias pautas de tratamiento empirico antibacteriano en pacientes receptores de trasplante renal con fiebre]. *Revista Espanola De Quimioterapia* 1997;10(2):138-45.

Mouton Y, Deboscker Y, Bazin C, Fourrier F, Moulrout S, Philippon A, et al. [Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units], in French. *Presse Medecale* 1990;19(13):607-12.

Mouton YJ, Beuscart C, and the Meropenem Study Group. Empirical monotherapy with meropenem in serious bacterial infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1995;36(Suppl A):145-56.

Muller EL, Pitt HA, Thompson JE Jr, Doty JE, Mann LL, Manchester B. Antibiotics in infections of the biliary tract. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1987;165(4):285-92.

Naime LJ, Viguera RA, Sanchez DG, Abraham JA. Clinical study to evaluate efficacy and safety of cePizoxime compared vs penicillin-gentamicin fixed combination in the treatment of severe respiratory infections [Estudio clinico para determinar la eficacia y seguridad de cePizoxima en comparacion con la asociacion penicilina gentamicina en el tratamiento de las infecciones respiratorias graves]. *Compend Invest Clin Latinoam* 1992;12(2):42-8.

Piccart M, Klastersky J, Meunier F, Lagast H, Van Laethem Y, Weerts D. Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1984;26(6):870-5.

Rapp RP, Young B, Foster TS, Tibbs PA, O'Neal W. Ceftazidime versus tobramycin/ticarcillin in treating hospital acquired pneumonia and bacteremia. *Pharmacotherapy* 1984;4(4):211-5.

Rasmussen D, Bremmelgaard A, Rasmussen F, Thorup J. Treatment of serious urological infections with cefotaxime compared to ampicillin plus netilmicin. *Danish Medical Bulletin* 1986;33(1):49-51.

Ribera E, Gomez-Jimenez J, Cortes E, del Valle O, Planes A, Gonzalez-Alujas T, et al. Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1996;125(12):969-74.

Rubinstein E, Lode H, Grassi C, Castelo A, Ward K, Alanko K, et al (Antibiotic Study Group). Ceftazidime monotherapy vs. Ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases* 1995;20(5):1217-28.

Sage R, Nazareth B, Noone P. A prospective randomised comparison of cefotaxime vs. netilmicin vs. cefotaxime plus netilmicin in the treatment of hospitalised patients with serious sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1987;19(3):331-7.

- Sandberg T, Alestig K, Eilard T, Ek E, Hebelka M, Johansson E, et al. Aminoglycosides do not improve the efficacy of cephalosporins for treatment of acute pyelonephritis in women. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1997;29(2):175-9.
- Sanfilippo S, Schikler KN. Mezlocillin versus penicillin and tobramycin in adolescent pelvic inflammatory disease: A prospective study. *International Pediatrics* 1989;4(1):53-6.
- Sculier JP, Coppens L, Klastersky J. Effectiveness of mezlocillin and endotracheally administered sisomicin with or without parenteral sisomicin in the treatment of Gram-negative bronchopneumonia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1982;9(1):63-8.
- Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Tice AD, Gilbert D, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27(6):1470-4.
- Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA, for the Meropenem Lower Respiratory Infection Group. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. *Critical Care Medicine* 1997;25(10):1663-70.
- Smith CR, Ambinder R, Lipsky JJ, Petty BG, Israel E, Levitt R, et al. Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections. A randomized, double-blind trial. *Annals of Internal Medicine* 1984;101(4):469-77.
- Speich R, Imhof E, Vogt M, Grossenbacher M, Zimmerli W. Efficacy, safety, and tolerance of piperacillin/tazobactam compared to co-amoxiclav plus an aminoglycoside in the treatment of severe pneumonia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1998;17(5):313-7.
- Stille W, Shah PM, Ullmann U, HoMstedt B, Kreisl C, Bommersbach B, et al. For the German and Austrian Imipenem/ Cilastatin Study Group. Randomized multicenter clinical trial with imipenem/cilastatin versus cefotaxime/gentamicin in the treatment of patients with non-life-threatening infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1992;11(8):683-92.
- Sukoh M, Inoue T, Morita Y, Ito K, Togano Y, Yamanaka K, et al. [Clinical evaluation of combination therapy of sulbactam/ cefoperazone and aminoglycoside in respiratory tract infections]. In Japanese. *Japanese Journal of Antibiotics* 1994;47(2):170-80.
- Takamoto M, Ishibashi T, Toyoshima H, Tanaka H, Tamaru N, Watanabe K, et al. [Imipenem/cilastatin sodium alone or combined with amikacin sulfate in respiratory infections]. In Japanese. *Japanese Journal of Antibiotics* 1994;47(9):1131-44.
- Thompson JE Jr, Pitt HA, Doty JE, Coleman J, Irving C. Broad spectrum penicillin as an adequate therapy for acute cholangitis. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1990;171(4):275-82.
- Thompson JE Jr, Bennion RS, Roettger R, Lally KP, Hopkins JA, Wilson SE. Cefepime for infections of the biliary tract. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1993;177(Suppl):30-4.
- Zavala Trujillo I. Research on efficacy and safety of cePizoxime in treating lower respiratory tract and skin and soP tissues infections [Busqueda de la eficacia y seguridad de cePizoxima en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio inferior y de la piel y de los tejidos blandos]. *Compend Invest Clin Latinoam* 1992;12(2):31-41.
- Vergnon M, Vincent M, Ros A, Brun Y, Brune J. [Comparative clinical trial of cefoperazone versus ampicillin + tobramycin in severe bronchopulmonary and pleural infectious pathology]. In French. *Revue de Pneumologie Clinique* 1985;41(3):205-11.
- Verzasconi R, Rodoni P, Monotti R, Marone C, Mombelli G. [Amoxicillin and clavulanic acid versus amoxicillin plus gentamicin in the empirical initial treatment of urinary tract infections in hospitalized patients] [In German]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1995;125(33):1533-9.

Warren W, Miller EH Jr, Fitzpatrick B, DiFranco DE, Caplan ES, Tenney JH, et al. A randomized, controlled trial of cefoperazone vs. cefamandole- tobramycin in the treatment of putative, severe infections with gram- negative bacilli. *Reviews in Infectious Diseases* 1983;5(Suppl 1):S173-80.

Wiecek A, Kokot F, Andrzejowska H, Grzeszczak W. [Clinical evaluation of ceftazidime and the combined administration of cefotaxime and tobramycin in the treatment of urinary tract infections. Prospective and randomized studies] In Polish. *Polski Tygodnik Lekarski* 1986;41(39):1242-6.

Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1998;92(2):249-53.

Yellin AE, Berne TV, Appleman MD, Heseltine PN, Gill MA, Okamoto MP, et al. A randomized study of cefepime versus the combination of gentamicin and mezlocillin as an adjunct to surgical treatment in patients with acute cholecystitis.

5. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci.* 2019;9(1):15290.

Eingeschlossene Studien:

Furtado, G. H. et al. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International journal of antimicrobial agents* 30, 315–319 (2007).

He, H. et al. Tigecycline combination for ventilator-associated pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of thoracic disease* 8, 2784–2792 (2016).

Jean, S. S. et al. Comparison of the clinical efficacy between tigecycline plus extended-infusion imipenem and sulbactam plus imipenem against ventilator-associated pneumonia with pneumonic extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia, and correlation of clinical efficacy with in vitro synergy tests. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wiemian yu gan ran za zhi* 49, 924–933 (2016).

Parchem, N. L. et al. Colistin combination therapy improves microbiologic cure in critically ill patients with multi-drug resistant gram-negative pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 35, 1433–1439 (2016).

Tasbakan, M. S. et al. Is tigecyclin a good choice in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia? *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)* 23, 345–349 (2011).

Tsioutis, C. et al. Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *International journal of antimicrobial agents* 48, 492–497 (2016).

Wood, G. C., Hanes, S. D., Boucher, B. A., Croce, M. A. & Fabian, T. C. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine* 29, 2072–2076 (2003).

Ye, J. J. et al. The clinical implication and prognostic predictors of tigecycline treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of infection* 63, 351–361 (2011).

Ye, J. J. et al. Tigecycline-based versus sulbactam-based treatment for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex. *BMC infectious diseases* 16, 374 (2016).

Yilmaz, G. R. et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *Journal of infection in developing countries* 9, 476–485 (2015).

- Balkan, I. I. et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 26, 51–56 (2014).
- Batirel, A. et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 33, 1311–1322 (2014).
- Daikos, G. L. et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53, 1868–1873 (2009).
- Daikos, G. L. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 58, 2322–2328 (2014).
- Freire, M. P. et al. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 22, 352–358, (2016).
- Kuo, L. C. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 13, 196–198, (2007).
- Lim, S. K. et al. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *Journal of Korean medical science* 26, 325–331, (2011).
- Navarro-San Francisco, C. et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 19, E72–79, (2013).
- Papadimitriou-Olivgeris, M. et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scandinavian journal of infectious diseases* 46, 642–648 (2014).
- Qureshi, Z. A. et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56, 2108–2113 (2012).
- Tofas, P. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases. *International journal of antimicrobial agents* 47, 335–339 (2016).
- Tseng, Y. C. et al. Prognosis of adult patients with bacteremia caused by extensively resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 59, 181–190 (2007).
- Tumbarello, M. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 55, 943–950 (2012).
- Wang, W. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: 4 years of collection. *American journal of infection control* 45, 59–64 (2017).
- Zarkotou, O. et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17, 1798–1803 (2011).

- Ribera, A. et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus beta-lactams. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 70 (2015).
- Bergamasco, M. D. et al. Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society* 14, 198–205 (2012).
- Cai, B. et al. Clinical Efficacy of Polymyxin Monotherapy versus Nonvalidated Polymyxin Combination Therapy versus Validated Polymyxin Combination Therapy in Extensively Drug-Resistant Gram-Negative *Bacillus* Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 60, 4013–4022 (2016).
- Cetin, C. B., Ozer Turk, D., Senol, S., Dinc Horasan, G. & Tunger, O. Colistin efficacy in the treatment of multidrug-resistant and extremely drug-resistant gram-negative bacterial infections. *Turkish journal of medical sciences* 46, 1379–1384 (2016).
- Durante-Mangoni, E. et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clinical infectious diseases* 57, 349–358 (2013).
- Falagas, M. E., Kasiakou, S. K., Kofteridis, D. P., Roditakis, G. & Samonis, G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 25, 596–599 (2006).
- Falagas, M. E. et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *International journal of antimicrobial agents* 35, 194–199 (2010).
- Goff, D. A., Bauer, K. A. & Mangino, J. E. Bad bugs need old drugs: a stewardship program's evaluation of minocycline for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 59(Suppl 6), S381–387 (2014).
- Gonzalez-Padilla, M. et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 70, 905–913 (2015).
- Hachem, R. Y. et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51, 1905–1911 (2007).
- Hernandez-Torres, A. et al. Multidrug and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Factors associated with mortality. *Medicina clinica* 138, 650–655 (2012)
- Ji, S. et al. Cefepime combined with amoxicillin/clavulanic acid: a new choice for the KPC-producing *K. pneumoniae* infection. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* 38, 108–114 (2015).
- Katsiari, M. et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a Greek intensive care unit: Molecular characterisation and treatment challenges. *Journal of global antimicrobial resistance* 3, 123–127 (2015).
- Lee, C. M., Lim, H. K., Liu, C. P. & Tseng, H. K. Treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Scandinavian journal of infectious diseases* 37, 195–199 (2005).
- Linden, P. K. et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 37, (2003).

Lopez-Cortes, L. E. et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 69 (2014).

Rigatto, M. H. et al. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59, 6575–6580 (2015).

Rihani, D. S. et al. Over-treatment of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Scandinavian journal of infectious diseases* 44, 325–329 (2012).

Sanchez-Romero, I. et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 56, 420–427 (2012).

Schafer, J. J., Goff, D. A., Stevenson, K. B. & Mangino, J. E. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Pharmacotherapy* 27, 980–987 (2007).

Shields, R. K. et al. Epidemiology, clinical characteristics and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections among solid organ transplant recipients. *PloS one* 7, e52349 (2012).

Simsek, F. et al. Colistin against colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*-related infections: Monotherapy or combination therapy? *Indian journal of medical microbiology* 30, 448–452 (2012).

Souli, M. et al. Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek University Hospital. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 46, 847–854 (2008).

Torres-Gonzalez, P. et al. Associated factors and outcomes for OXA-232 Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a tertiary care centre in Mexico City: A case-control-control study. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 86, 243–248 (2016).

Tumbarello, M. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 70, 2133–2143 (2015).

Vergara-Lopez, S., Dominguez, M. C., Conejo, M. C., Pascual, A. & Rodriguez-Bano, J. Lessons from an outbreak of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca* in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy. *The Journal of hospital infection* 89, 123–131 (2015).

Wu, M. T. et al. Clinical evaluation of tigecycline in the treatment of nosocomial infection in a hospital in Taiwan. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 52, 1030–1036 (2014).

Zavascki, A. P. et al. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 58, 387–392 (2006).

6. Sjøvall F, Perner A, Hylander Moller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect.* 2017;74(4):331-44.

Eingeschlossene Studien:

Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludewig K, Putensen C, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(22):2390e9.

Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36(3):737e44.

Alvarez Lerma F, Serious Infection Study G. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001;13(1):70e81.

Christen D, Buchmann P, Geroulanos S. Imipenem/cilastatin versus aminoglycoside plus amoxicillin plus clindamycin in the treatment of serious postoperative infections. *Scand J Infect Dis Suppl* 1987;52:11e4.

Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet JL, Ledoux D, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care (London, England)* 2006;10(2):R52.

Jaspers CA, Kieft H, Speelberg B, Buiting A, van Marwijk Kooij M, Ruys GJ, et al. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1233e8.

Kljucar S, Heimesaat M, von Pritzbuere E, Olms K. Ceftazidime with and without tobramycin versus azlocillin plus tobramycin in the therapy of bronchopulmonary infections in intensive care patients. *Infection* 1987;15(Suppl. 4):S185e91.

Manhold C, von Rolbicki U, Brase R, Timm J, von Pritzbuere E, Heimesaat M, et al. Outbreaks of *Staphylococcus aureus* infections during treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1998;24(12):1327e30.

Mouton R, Deboscker Y, Bazin C, Fourrier F, Moulrout S, Philippon A, et al. Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units. *Presse Med* 1990;19(13):607e12.

Leroy O, Saux P, Bedos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005;128(1):172e83.

Polk Jr HC, Livingston DH, Fry DE, Malangoni MA, Fabian T, Trachtenberg LS, et al. Treatment of pneumonia in mechanically ventilated trauma patients. Results of a prospective trial. *Arch Surg* 1997;132(10):1086e92.

Schentag JJ, Wels PB, Reitberg DP, Walczak P, Van Tyle JH, Lascola RJ. A randomized clinical trial of moxalactam alone versus tobramycin plus clindamycin in abdominal sepsis. *Ann Surg* 1983;198(1):35e41.

Geroulanos S, Stern A, Christen D, Buchmann P. Antimicrobial management of postoperative infections in abdominal surgery: single or combination regimen? *Clin Ther* 1990;12(Suppl. B): 34e42.

7. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):535-47.

Eingeschlossene Studien:

Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E23–30.

Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55:943–50.

Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013;141:1214–22.

- Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349–58.
- Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598–601.
- Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, Sun HY, Wang JT, Chen YC, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014;14:102.
- Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1868–73.
- Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2322–8.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:194–9.
- Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaïou DK, Vrtzili S, Nikita D, Michalopoulos A. Pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections: characteristics and outcome in a series of 28 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:450–4.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutierrez-Pizarra A, Espejo-Gutierrez de Tena E, Artero-Gonzalez ML, Corcia-Palomo Y, et al. Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2013;59:225–31.
- Hernandez-Torres A, Garcia-Vazquez E, Gomez J, Canteras M, Ruiz J, Yague G. Multidrug and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: factors associated with mortality. *Med Clin (Barc)* 2011;138:650–5.
- Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trika-Graphakos E, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O117–23.
- Ku K, Pogue JM, Moshos J, Bhemreddy S, Wang Y, Bhargava A, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control* 2012;40:983–7.
- Lim SK, Lee SO, Choi SH, Choi JP, Kim SH, Jeong JY, et al. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *J Korean Med Sci* 2011;26:325–31.
- Lopez-Cortes LE, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Bou G, Tomas M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:3119–26.
- Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, Iosifidis E, Karapanagiotou A, Giasnetsova T, et al. Bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase/ *Klebsiella pneumoniae*

carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:1250–6.

Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gomez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, et al. Bacteraemia due to OXA-48- carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect* 2012;19:E72–9.

Ozvatani T, Akalin H, Sinirtas M, Ocakoglu G, Yilmaz E, Heper Y, et al. Nosocomial Acinetobacter pneumonia: treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology* 2015;21:363–9.

Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Christofidou M, Fligou F, Bartzavali C, Panteli ES, et al. Risk factors for infection and predictors of mortality among patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in the intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 2014;46:642–8.

Parchem NL, Bauer KA, Cook CH, Mangino JE, Jones CD, Porter K, et al. Colistin combination therapy improves microbiologic cure in critically ill patients with multi-drug resistant Gram-negative pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1433–9.

Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical experience of colistin–glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:851–8.

Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejia B, Cobo J, Fortun J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *J Infect* 2008;56:185–90.

Porwal R, Gopalakrishnan R, Rajesh NJ, Ramasubramanian V. Carbapenem resistant Gram-negative bacteremia in an Indian intensive care unit: a review of the clinical profile and treatment outcome of 50 patients. *Indian J Crit Care Med* 2014;18:750–3.

Samonis G, Vardakas KZ, Kofteridis DP, Dimopoulou D, Andrianaki AM, Chatzinikolaou I, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2014;42:721–8.

Simsek F, Gedik H, Yildirmak MT, Iris NE, Turkmen A, Ersoy A, et al. Colistin against colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*-related infections: monotherapy or combination therapy? *Indian J Med Microbiol* 2012;30:448–52.

Souli M, Kontopidou FV, Papadomichelakis E, Galani I, Armaganidis A, Giamarellou H. Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek university hospital. *Clin Infect Dis* 2008;46:847–54.

Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME, Antypa E, Koteli A, Antoniadou E. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *J Infect* 2014;70:592–9.

Yilmaz GR, Guven T, Guner R, Kocak Tufan Z, Izdes S, Tasyaran MA, et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:476–85.

Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1798–803.

Batirel A, Balkan II, Karabay O, Agalar C, Akalin S, Alici O, et al. Comparison of colistin–carbapenem, colistin–sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1311–22.

Jang HJ, Kim MN, Lee K, Hong SB, Lim CM, Koh Y. The comparative efficacy of colistin monotherapy and combination therapy based on in vitro antimicrobial synergy in ventilator-associated

pneumonia caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:212–20.

8. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(1):29-39.

Eingeschlossene Studien:

Tumbarello M, Viale P, Viscoli C et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943–50.

Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2322–8.

Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M et al. Clinical experience of colistin- glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gramnegative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 851–8.

Ku K, Pogue JM, Moshos J et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem- resistant Enterobacteriaceae infections. *Am J Infect Control* 2012; 40: 983–7.

Lo´pez-Corte´s LE, Cisneros JM, Fern´andez-Cuenca F et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3119–26.

Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O117–23.

Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 180–4.

Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798–803.

Crusio R, Rao S, Changawala N et al. Epidemiology and outcome of infections with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria treated with polymyxin B-based combination therapy. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 1–8.

Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 194–9.

Batirel A, Balkan II, Karabay O et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1311–22.

Chuang Y-C, Cheng C-Y, Sheng W-H et al. Effectiveness of tigecyclinebased versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting: a matched cohort analysis. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 102.

Rigatto MH, Vieira FJ, Antochévis LC et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6575–80.

Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 349–58.

Aydemir H, Akduman D, Piskin N et al. Colistin versus the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 1214–22.

Simsek F, Gedik H, Yildirmak MT et al. Colistin against colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*-related infections: monotherapy or combination therapy? *Indian J Med Microbiol* 2012; 30: 448–52.

Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A et al. Bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase/*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 1250–6.

Yilmaz GR, Guven T, Guner R et al. Colistin alone or combined with sulbactam or carbapenem against *A. baumannii* in ventilator-associated pneumonia. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9: 476–85.

Kalin G, Alp E, Akin A et al. Comparison of colistin and colistin/sulbactam for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Infection* 2014; 42: 37–42.

Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutierrez-Pizarra A et al. Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2013; 59: 225–31.

Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5598–601.

Gomez-Simmonds A, Nelson B, Eiras DP et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3601–7.

Primärstudien

Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(4):391-400.

5.9.5. Fragestellung 5

Systematische Übersichten

Ambaras Khan 2018

Ambaras Khan R, Aziz Z. Antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2018;72(10):e13245.

Eingeschlossene Studien (geprüfte Studien werden hervorgehoben):

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10:78-88.

Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infect Dis Clin Pract*. 2013;21:172-176.

Joung MK, Lee J, Moon S, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15:79-86.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med*. 2007;33:1533-1540.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care*. 2008;23:82-90.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129:1210-1218.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma*. 2009;66:1343-1348.

Khan RA, Aziz Z. A retrospective study of antibiotic de-escalation in patients with ventilator-associated pneumonia in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:906-912.

Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:2183-2190.

Kaki 2011

Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(6):1223-30.

Eingeschlossene Studien (nur Studien zu Deeskalationstherapien):

Micek ST, Ward S, Fraser VJ et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–9.

Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11.

Ohji 2016

Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:71-9.

Eingeschlossene Studien (geprüfte Studien zu im Krankenhaus, auf der ITS oder während der beatmung erworbener Pneumonie werden hervorgehoben):

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;66(5):1343-8.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med*. 2007;33:1533-40.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care*. 2008;23(1):82-90.

Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect Drug Resist*. 2014;7:177-82.

Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012;16(1):R28.

Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2013;21(3):172-6.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006;129(5):1210-8.

Paul 2016

Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(12):960-7.

Eingeschlossene Studien (geprüfte Studien werden hervorgehoben):

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care* 2006;10:R78.

Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, Kelly R, Peyrani P, Blasi F, et al. Deescalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:936e911e38.

Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA, Walraven G, Hermans PW, Meis JF, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2258e64.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66: 1343e8.

Falguera M, Ruiz-Gonzalez A, Schoenenberger JA, Touzon C, Gazquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2010;65: 101e6.

Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32e40.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. Canadian Critical Care Trials G. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2008;23:82e90.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect Drug Resist* 2014;7:177e82.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection* 2014;42:829e34.

Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/ cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2012;16:R28.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210e8.

Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis* 2014;14:272.

Lee CC, Lee NY, Chen PL, Hong MY, Chan TY, Chi CH, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015;82:158e64.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, et al. Deescalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized non-inferiority trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1399e408.

Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguez A, Gualis B, Boque C, et al. Deescalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:2183e90.

Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection* 2013;41: 203e10.

Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011;39:319e25.

Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128: 2778e87.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533e40.

Schuts 2016

Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):847-56.

Eingeschlossene Studien (nur Studien zu Deeskalationstherapien, geprüfte Studien werden hervorgehoben):

Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.

Bal AM, Shankland GS, Scott G, Imtiaz T, Macaulay R, McGill M. Antifungal step-down therapy based on hospital intravenous to oral switch policy and susceptibility testing in adult patients with candidaemia: a single centre experience. *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):20-7.

Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius M, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57:(2):326-30.

Cortoos PJ, Gilissen C, Laekeman G, Peetermans WE, Leenaers H, Vandorpe L, et al. Length of stay after reaching clinical stability drives hospital costs associated with adult community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(3):219-26.

Cremers AJ, Sprong T, Schouten JA, Walraven G, Hermans PW, Meis JF, et al. Effect of antibiotic streamlining on patient outcome in pneumococcal bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 2014.

Cunney RJ, McNamara EB, Alansari N, Loo B, Smyth EG. The impact of blood culture reporting and clinical liaison on the empiric treatment of bacteraemia. *Journal of Clinical Pathology*. 1997;50:(12):1010-2.

Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? J Trauma. 2009;66(5):1343-8.

Elhanan G, Sarhat M, Raz R. Empiric antibiotic treatment and the misuse of culture results and antibiotic sensitivities in patients with community-acquired bacteraemia due to urinary tract infection. *Journal of Infection*. 1997;35(3):283-8.

Engel MF, van Velzen M, Hoepelman AI, Thijsen S, Oosterheert JJ. Positive urinary antigen tests for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: a 7-year retrospective evaluation of health care cost and treatment consequences. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2013;32(4):485-92.

Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(1):32-40.

Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. Intensive Care Medicine. 2007;33(9):1533-40.

Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials G. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicentre observational study. J Crit Care. 2008;23(1):82-90.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect*. 2014;7:177-82.

Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection*. 2014;42(5):829-34.

Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? Infectious Diseases in Clinical Practice. 2013;21(3):172-6.

Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. Chest. 2006;129(5):1210-8.

Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, Nathanail C, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis*. 2014;14:272.

Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanese J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial.[Erratum appears in *Intensive Care Med*. 2014 Nov;40(11):1794]. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(10):1399-408.

Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(1):41-9.

Oosterheert JJ, Bonten MJ, Buskens E, Schneider MM, Hoepelman IM. Algorithm to determine cost savings of targeting antimicrobial therapy based on results of rapid diagnostic testing. *J Clin Microbiol*. 2003;41(10):4708-13.

Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, Paladino JA, Williams JD, Cumbo TJ, et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;16(3):255-64.

Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection*. 2010;38(5):357-62.

Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, Johnson JK, Shardell MD, McGregor JC, et al. Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect Dis*. 2011;11:279.

Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection*. 2011;39(4):319-25.

Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection*. 2013;41(1):203-10.

Primärstudien

1. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.
2. Deconinck L, Meybeck A, Patoz P, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, et al. Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(5):396-404.
3. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;66(5):1343-8.
4. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care*. 2008;23(1):82-90.
5. Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
6. Khan RA, Aziz Z. A retrospective study of antibiotic de-escalation in patients with ventilator-associated pneumonia in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(4):906-12.
7. Li H, Yang CH, Huang LO, Cui YH, Xu D, Wu CR, et al. Antibiotics De-Escalation in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients: A Retrospective Study on Propensity Score Matching Method. *Chin Med J*. 2018;131(10):1151-7.
8. Trupka T, Fisher K, Micek ST, Juang P, Kollef MH. Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study. *Crit Care*. 2017;21(1):180.

5.9.6. Fragestellung 6

Systematische Übersichten

Daghmouri 2023

Daghmouri MA, Dudoignon E, Chaouch MA, Baekgaard J, Bougle A, Leone M, et al. Comparison of a short versus long-course antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *eClinicalMedicine*. 2023;58.

Eingeschlossene Studien:

Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(7):841-9.

Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. 2012.

Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama.* 2003;290(19):2588-98.

Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care.* 2012;16(6):1-17.

Hassen F M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(1):16-23.

Pugh 2015

Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD007577.

Eingeschlossene Studien:

Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. 2012.

Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama.* 2003;290(19):2588-98.

Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care.* 2012;16(6):1-17.

Hassen F M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(1):16-23.

Medina C, Perez Protto SE, Paciel D, Pontet J, Saldun P, Berro M. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL. 2007.

Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Shortcourse empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;162:505-11.

Primärstudien

1. Bouglé A, Foucrier A, Dupont H, Montravers P, Ouattara A, Kalfon P, et al. Impact of the duration of antibiotics on clinical events in patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: study protocol for a randomized controlled study. *Trials.* 2017;18(1):37 (Studienprotokoll zu Bouglé 2022).

2. NCT02634411. Impact of the Duration of Antibiotics on Clinical Events in Patients With *Pseudomonas Aeruginosa* Ventilator-associated Pneumonia (iDIAPASON) 2015 . <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634411> (Registrierung zu Bouglé 2022).
3. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(7):841-9.
4. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. 2012.
5. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama.* 2003;290(19):2588-98.
6. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care.* 2012;16(6):1-17.
7. Hassen MF, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(1):16-23.

5.9.7. Fragestellung 7

Aboulatta 2020

Aboulatta L, Sugita H, Wakabayashi H, Noma H, Sasaki T. Comparison of extended versus intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams for the treatment of critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:41-50.

Eingeschlossene Primärstudien:

- Ahmed N, Jen SP, Altshuler D, Papadopoulos J, Pham VP, Dubrovskaya Y. Evaluation of meropenem extended versus intermittent infusion dosing protocol in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2018; 088506661878426.
- Ammar M, Abdalla W. Effect of extended infusion of meropenem and nebulized amikacin on Gram-negative multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia. *Saudi J Anaesth* 2018;12:89.
- Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, Smith JR, Juang PH, Hampton NB, et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected Gram-negative infections in the ICU: a before–after study. *Ann Pharmacother* 2013;47:170–80.
- Bauer KA, West JE, O’Brien JM, Goff DA. Extended-infusion cefepime reduces mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2907–12.
- Fahimi F, Tabarsi P, Ghafari S, Hashemian SR, Akhzarmehr A, Najafi A, et al. Continuous versus intermittent administration of piperacillin-tazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2012;16:141.
- Ibrahim MM, Tammam TF, Ebaed MED, Asarhan H, Gad GF, Hussein AK. Extended infusion versus intermittent infusion of imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Drug Des Dev Ther* 2017;11:2677–82.

Lyu Y, Yang Y, Li X, Peng M, He X, Dong S, et al. Selection of piperacillin/tazobactam infusion mode guided by SOFA score in cancer patients with hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled study. *Ther Clin Risk Manage* 2018;14:31–7.

Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;2004:357–63.

Lee GC, Liou H, Yee R, Quan CF, Neldner K. Outcomes of extended-infusion piperacillin-tazobactam: a retrospective analysis of critically ill patients. *Clin Ther* 2012;34:2297–300.

Chen 2019

Chen CH, Chen YM, Chang YJ, Wang SH, Chang CY, Yen HC. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of infectious diseases: Meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14632.

Eingeschlossene Primärstudien:

Chytra I, Stepan M, Benes J, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care* 2012;16:R113.

Lorente L, Lorenzo L, Martin MM, et al. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006;40:219–23.

Lorente L, Jimenez A, Martin MM, et al. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:464–8.

Fahimi F, Ghafari S, Jamaati H, et al. Continuous versus intermittent administration of piperacillin-tazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med* 2012;16:141.

Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460–7.

Roberts JA, Boots R, Rickard CM, et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:285–91.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of betalactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236–44.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1298–305.

Cotrina-Luque J, Gil-Navarro MV, Acosta-Garcia H, et al. Continuous versus intermittent piperacillin/tazobactam infusion in infection due to or suspected *pseudomonas aeruginosa*. *Int J Clin Pharm* 2016;38:70–9.

Zhao HY, Gu J, Lyu J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacies of continuous versus intermittent administration of meropenem in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective randomized pilot study. *Chin Med J (Engl)* 2017;130:1139–45.

Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357–63.

Lee GC, Liou H, Yee R, et al. Outcomes of extended-infusion piperacillin-tazobactam: a retrospective analysis of critically ill patients. *Clin Ther* 2012;34:2297–300.

Goncalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients—a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One* 2012;7:e49845.

Fawaz 2020

Fawaz S, Barton S, Nabhani-Gebara S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):430.

Eingeschlossene Primärstudien:

Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2002; 22(4):471–83.

Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3556–61.

Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28(2):122–7.

Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-Tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* Infection: Clinical Implications of an Extended- Infusion Dosing Strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):357–63. Available from: <https://doi.org/10.1086/510590>.

Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(2):156–63.

Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(5):464–8.

Li Z ZY. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin/tazobactam in severe pneumonia patients: a randomized controlled clinical trial. *Mod Prev Med.* 2010;37(15):2949–51.

Ye LQ, Cai T, Jin YH, Xu ZJ, Zhu BQ, Li TH, Zhang S. Clinical study on extending infusion time of piperacillin/tazobactam in treatment of gramnegative bacteria infection. *Chinese J Nosocomiol.* 2011;2011(16):81.

Yost RJ, Cappelletty DM, Bennett JH, Cat T, Dortch M, Duong P, et al. The Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam (RECEIPT) study: A multicenter study. *Pharmacotherapy.* 2011;31(8):767–75.

Hashemian SR, Jamaati H, Najafi A, Tabarsi P, Akhzarmehr A, Baniyasi S, et al. Continuous versus intermittent administration of piperacillintazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J Crit Care Med.* 2012;16(3):141 Available from: <http://www.ijccm.org/text.asp?2012/16/3/141/102083>.

Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, Estilita J, Monteiro C, Salgueiro A, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients-a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One.* 2012;7(11):1– 7.

Lee GC, Liou H, Yee R, Quan CF, Neldner K. Outcomes of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam: A Retrospective Analysis of Critically Ill Patients. *Clin Ther.* 2012;34(12):2297–300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.11.005>.

Waxier C HD. Clinical outcomes of prolonged-infusion piperacillin/ tazobactam in patients admitted to the intensive care unit. *InCRITICAL CARE Med.* 2012;40(12):328.

Lü Y, Yan Z, Wang DH, Dong WL, Yang Y XR. Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/ tazobactam: prolonged vs. regular infusion. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(8):479–83.

Cutro SR, Holzman R, Dubrovskaya Y, Chen XJC, Ahuja T, Scipione MR, et al. Extended-infusion versus standard-infusion piperacillin-tazobactam for sepsis syndromes at a tertiary medical center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(8):4470–5.

Jamal JA, Roberts DM, Udy AA, Mat-Nor MB, Mohamad-Nor FS, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of piperacillin in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration: A randomised controlled trial of continuous infusion versus intermittent bolus administration. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(1):39–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.014>.

Cotrina-Luque J, Gil-Navarro MV, Acosta-García H, Alfaro-Lara ER, Luque- Márquez R, Beltrán-García M, et al. Continuous versus intermittent piperacillin/tazobactam infusion in infection due to or suspected pseudomonas aeruginosa. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(1):70–9.

Winstead EM, Ratliff PD, Hickson RP, Mueller JE, Judd WR. Evaluation of an alternative extended-infusion piperacillin–tazobactam dosing strategy for the treatment of gram-negative infections. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(5):1087–93.

Schmees PM, Bergman SJ, Strader BD, Metzke ME, Pointer S, Valenti KM. Outcomes of an extended-infusion piperacillintazobactam protocol implementation in a community teaching hospital adult intensive care unit. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(11):S94–9.

Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):459–66.

Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1535–45.

Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SYMS, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/ Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. *Pharmacotherapy*. 2017;37(1):109–19.

Lee 2018

Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(2):155-70.

Eingeschlossene Primärstudien:

Hanes SD, Wood GC, Herring V, Croce MA, Fabian TC, Pritchard E, et al. Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients. *Am J Surg*. 2000;179:436–40.

Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(6):497–504.

Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(8):360–9.

Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, Roberts DM, Richards B, et al. Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:285–91.

- Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenemcilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(9):3304–10. <https://doi.org/10.1128/AAC.01318-06>.
- Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care*. 2012;16(3):1–13. <https://doi.org/10.1186/cc11405>.
- De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, Carryn S. Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:382–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm467>.
- Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, Fazeli MR. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28(2):122–7. Epub 2006 Jul 3. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.02.020.
- Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—Bolus versus continuous administration? *Crit Care Med*. 2009;37(3):926–33. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181968e44>.
- Roberts JA, Kirkpatrick CMJ, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:156–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.10.008>.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):236–44. <https://doi.org/10.1093/cid/cis856>.
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent b-lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1298–305. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0857OC>.
- Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-lactam infusion in severe sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1535–45. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4188-0>.

Roberts 2016

Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):681-91.

Eingeschlossene Primärstudien:

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, et al.; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent b-lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1298–1305.

Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, Abd Rahman AN, Jamal JA, Wallis SC, Lipman J, et al. b-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent b-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* [online ahead of print] 11 Jan 2016; DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, et al. Continuous infusion of b-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236–244.

5.9.8. Fragestellung 8

Systematische Übersichten

Berton 2014

Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(10):CD006482.

Eingeschlossene Studien:

1. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):621-30.
2. Group CCCT. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2619-30.
3. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):119-25.
4. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):371-6.
5. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2000;28(8):2737-41.

Primärstudien

1. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(8):621-30.
2. Group CCCT. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2619-30.
3. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):119-25.
4. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):371-6.
5. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Critical Care Medicine*. 2000;28(8):2737-41.

5.9.9. Fragestellung 9

Systematische Übersichten

Alessandri 2021

Alessandri F, Pugliese F, Angeletti S, Ciccozzi M, Russo A, Mastroianni CM, et al. Procalcitonin in the Assessment of Ventilator Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1323:103-14.

Eingeschlossene Studien zur Therapiesteuerung:

Florence B, Clara V, Auguste D, Sébastien P, Pascal A, Audrey L, Jean-Pierre Q, Julien B, Rémi B, Pierre-Emmanuel C (2019) Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 53:125–131

Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, Marsch S, Azzola A, Rakic J, Mueller B, Tamm M (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 34(6):1364–1375

Wang Q, Hou D, Wang J, An K, Han C, Wang C (2019). Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation in ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. *Infect Drug Resist* 12:815–824

Wongsurakiat P, Tulatamakit S (2018) Clinical pulmonary infection score and a spot serum procalcitonin level to guide discontinuation of antibiotics in ventilator-associated pneumonia: a study in a single institution with high prevalence of nonfermentative gram-negative bacilli infection. *Ther Adv Respir Dis* 12:1753466618760134

Gutierrez-Pizarra 2022

Gutierrez-Pizarra A, Leon-Garcia MDC, De Juan-Idigoras R, Garnacho-Montero J. Clinical impact of procalcitonin-based algorithms for duration of antibiotic treatment in critically ill adult patients with sepsis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(1):103-12.

Eingeschlossene Studien:

Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1266–1276.**

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

Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463–474.

Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76:266–271.

Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care.* 2009;13: R83.

Nobre V, Harbarth S, Graf J-D, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498–505.

Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2336–2343.

Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394:221–226.

Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1102–1110.

Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J.* 2009;34:1364–1375.

Liu Y, Yang W, Wei J. Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis. *Iran J Public Health.* 2017;46:1535–1539.

Jeon K, Suh JK, Jang EJ, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): a multi-center randomized controlled trial. *J Korean Med Sci.* 2019;34:e110.35.

Primärstudien

Beye 2019

Beye F, Vigneron C, Dargent A, Prin S, Andreu P, Large A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2019;53:125-31.

Bouadma 2010

Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010;375(9713):463-74.

De Jong 2016

de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;16(7):819-27.

Kip MMA, van Oers JA, Shajiei A, Beishuizen A, Berghuis AMS, Girbes AR, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Critical Care (London, England).* 2018;22(1):293.

Mazlan 2018

Mazlan MZ, Ismail MAH, Ali S, Salmuna ZN, Shukteri WF, Omar M. Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. *Anestezjol.* 2021;53(3):207-14.

Stolz 2009

Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *European Respiratory Journal.* 2009;34(6):1364-75.

5.9.10. Fragestellung 10

Systematische Übersichten zur diagnostischen Güte

Bassetti 2020

Bassetti M, Giacobbe DR, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, Scudeller L. Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *The Journal of infection*. 2020;81(1):131-46.

Eingeschlossene Studien:

Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 :56–64 .

Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10 :R31 .

Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177 :27–34 .

Acosta J, Catalan M, del Palacio-Perez-Medel A, Lora D, Montejo JC, Cuetara MS, et al. A prospective comparison of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of pulmonary invasive aspergillosis in medical patients under intensive care: comparison with the diagnostic performance of galactomannan and of (1→3)-beta-D-glucan chromogenic assay in serum samples. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 :1053–60 .

Fortun J, Martin-Davila P, Gomez Garcia de la Pedrosa E, Silva JT, Garcia-Rodriguez J, Benito D, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients. *J Infect* 2016; 72 :738–44 .

Guinea J, Jensen J, Pelaez T, Gijon P, Alonso R, Rivera M, et al. Value of a single galactomannan determination (Platelia) for the diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients with clinical isolation of *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2008; 46 :575–9 .

He H, Ding L, Sun B, Li F, Zhan Q. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care* 2012; 16 :R138 .

Imbert S, Gauthier L, Joly I, Brossas JY, Uzunov M, Touafek F, et al. *Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 :e561–8 562 .

Ku NS, Han SH, Choi JY, Kim SB, Kim HW, Jeong SJ, et al. Diagnostic value of the serum galactomannan assay for invasive aspergillosis: it is less useful in non-haematological patients. *Scand J Infect Dis* 2012; 44 :600–4 .

Lai CC, Hsu HL, Lee LN, Hsueh PR. Assessment of Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40 :148–53 .

Park SY, Lee SO, Choi SH, Sung H, Kim MN, Choi CM, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2010; 61 :492–8 .

Zhang S, Wang S, Wan Z, Li R, Yu J. The diagnosis of invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis by serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assay. *Biomed Res Int* 2015; 2015 :943691 .

Bellanger AP, Gbaguidi-Haore H, Tatoyan N, Berceanu A, Scherer E, Milion L. Local retrospective analysis of galactomannan cut-off values in bronchoalveolar lavage fluids for diagnosis of invasive aspergillosis. *Folia Microbiol* 2018; 63 :757–61 .

Khodavaisy S , Hedayati MT , Alialy M , Habibi MR , Badali H . Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage of the intensive care unit patients at risk for invasive aspergillosis. *Curr Med Mycol* 2015; 1 :12–17 .

Prattes J , Flick H , Pruller F , Koidl C , Raggam RB , Palfner M , et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190 :922–9 .

Torelli R , Sanguinetti M , Moody A , Pagano L , Caira M , De Carolis E , et al. Diagnosis of invasive aspergillosis by a commercial real-time PCR assay for *Aspergillus* DNA in bronchoalveolar lavage fluid samples from high-risk patients compared to a galactomannan enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2011; 49 :4273–8 .

Eigl S , Prattes J , Lackner M , Willinger B , Spiess B , Reinwald M , et al. Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients. *Crit Care* 2015; 19 :178 .

Orsi CF , Bettua C , Pini P , Venturelli C , La Regina A , Morace G , et al. Detection of *Pneumocystis jirovecii* and *Aspergillus* spp. DNA in bronchoalveolar lavage fluids by commercial real-time PCR assays: comparison with conventional diagnostic tests. *New Microbiol* 2015; 38 :75–84 .

Huang L , He H , Ding Y , Jin J , Zhan Q . Values of radiological examinations for the diagnosis and prognosis of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin Respir J* 2018; 12 :499–509

Zhang 2019

Zhang L, Guo Z, Xie S, Zhou J, Chen G, Feng J, et al. The performance of galactomannan in combination with 1,3-beta-D-glucan or aspergillus-lateral flow device for the diagnosis of invasive aspergillosis: Evidences from 13 studies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(1):44-53.

Eingeschlossene Studien:

Acosta J, Catalan M, del Palacio-Perez-Medel A, Montejo JC, De-La-Cruz-Bertolo J, Moragues MD, et al. Prospective study in critically ill non-neutropenic patients: diagnostic potential of (1,3)-beta-D-glucan assay and circulating galactomannan for the diagnosis of invasive fungal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(5): 721–31.

Cai X, Ni W, Wei C, Cui J. Diagnostic value of the serum galactomannan and (1, 3)-beta-D-glucan assays for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Intern Med* 2014;53(21):2433–7.

Farina C, Lombardi G, Andreoni S, Manso E, Perin S, Panellis D, et al. Routine use of a protease zymogen-based colorimetric assay for the detection of Beta-glucan and its role in clinical practice. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27(4):661–8.

Held J, Schmidt T, Thornton CR, Kotter E, Bertz H. Comparison of a novel aspergillus lateral-flow device and the Platelia(R) galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis following haematopoietic stem cell transplantation. *Infection* 2013; 41(6):1163–9.

Hoenigl M, Koidl C, Duettmann W, Seeber K, Wagner J, Buzina W, et al. Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis diagnosis in haematological malignancy and solid organ transplant patients. *J Infect* 2012;65(6): 588–91.

Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruller F, Raggam RB, et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014;52(6):2039–45.

Miceli MH, Goggins MI, Chander P, Sekaran AK, Kizy AE, Samuel L, et al. Performance of lateral flow device and galactomannan for the detection of aspergillus species in bronchoalveolar fluid of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2015;58(6):368–74.

Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1-N3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005;43(1):299–305.

Pini P, Bettua C, Orsi CF, Venturelli C, Forghieri F, Bigliardi S, et al. Evaluation of serum(1 –N 3)-beta-D-glucan clinical performance: kinetic assessment, comparison with galactomannan and evaluation of confounding factors. *Infection* 2016;44(2):223–33.

Prattes J, Flick H, Pruller F, Koidl C, Raggam RB, Palfner M, et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(8):922–9.

Prattes J, Lackner M, Eigl S, Reischies F, Raggam RB, Koidl C, et al. Diagnostic accuracy of the aspergillus-specific bronchoalveolar lavage lateral-flow assay in haematological malignancy patients. *Mycoses* 2015;58(8):461–9.

Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)-beta-d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (Platelia aspergillus), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014;52 (7):2328–33.

White PL, Parr C, Thornton C, Barnes RA. Evaluation of real-time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2013;51(5):1510–6.

Systematische Übersichten zum therapeutischen Nutzen

Herbrecht 2018

Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, Posthumus J, Escriu C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2187-95.

Eingeschlossene Studien:

Maertens JA, Raad, II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-9.

Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-12.

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2011;54:e449-55

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15

Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, et al. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. *Clin Infect Dis* 2005;41:1448-52

Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015;60:713-20

Panackal 2014

Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014;28:80-94.

Eingeschlossene Studien:

Marr, KA.; Schlamm, H.; Rottinghaus, ST.; Jagannatha, S.; Bow, EJ.; Wingard, JW.; et al. Group atMS. A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis. ECCMID; London, UK: 2012.

Marr KA, Schlamm H, Rottinghaus ST, Jagannatha S, Bow EJ, Wingard JR, et al. A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18:713.

Munoz, LS.; Ruthazer, R.; Boucher, H.; Loudon, S.; Skarf, L.; Hadley, S. Combination antifungals for primary treatment of invasive aspergillosis (IA): do they work? Abstract M-1024. ICAAC; Washington DC: 2004.

Steinbach WJ, Benjamin DK, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:192–8. [PubMed: 15307028]

Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Hyung WK, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:797–802. [PubMed: 15472810]

Trullas JC, Cervera C, Benito N, de la Bellacasa JP, Agusti C, Rovira M, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in solid organ and bone marrow transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005; 37:4091–3. [PubMed: 16386634]

Díaz Pedroche C, Cisneros JM, Lumbreras C, Aguado JM. Treatment of invasive fungal infections with voriconazole. Evaluation of experience with compassionate use of voriconazole in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2005; 18:149–58. [PubMed: 16130037]

Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation.* 2006; 81:320–6. [PubMed: 16477215]

Waala, K.; Jain, R.; Xie, H.; Fredericks, DN.; Pottinger, PS. Combination antifungal therapy as primary therapy for invasive aspergillosis. IDSA; Philadelphia, PA: 2009.

Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica.* 2010; 95:644–50. [PubMed: 19850903]

Mihu CN, Kassis C, Ramos ER, Jiang Y, Hachem RY, Raad II. Does combination of lipid formulation of amphotericin B and echinocandins improve outcome of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients? *Cancer.* 2010; 116:5290–6. [PubMed: 20665889]

Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. *Infection.* 2011; 39:201–10. [PubMed: 21512792]

Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17:1882–9. [PubMed: 21668573]

- Jacobs F, Selleslag D, Aoun M, Sonet A, Gadisseur A. An observational efficacy and safety analysis of the treatment of acute invasive aspergillosis using voriconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31:1173–9. [PubMed: 21971820]
- Racil Z, Weinbergerova B, Kocmanova I, Muzik J, Kouba M, Drgona L, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies in the Czech and Slovak republics: Fungal Infection Database (FIND) analysis, 2005–2009. *Int J Infect Dis.* 2013; 17:e101–9. [PubMed: 23084969]
- Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kauffman CA, Kontoyiannis DP, Ito JI, et al. Antifungal therapy and length of hospitalization in transplant patients with invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2013; 51:128–35. [PubMed: 22680976]
- Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer.* 2007; 110:2740–6.
- Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, et al. Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol.* 2007; 45:273–8. [PubMed: 17464848]
- Kontoyiannis DP, Ratanatharathorn V, Young JA, Raymond J, Laverdiere M, Denning DW, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis: short communication. *Transpl Infect Dis.* 2009; 11:89–93. [PubMed: 18983417]
- Lichtenstern C, Pratschke J, Schulz U, Schmoeckel M, Knitsch W, Kaskel P, et al. [Caspofungin after solid organ transplantation in Germany: observational study on treatment of invasive fungal infections]. *Der Anaesthesist.* 2010; 59:1083–90. [PubMed: 21069271]
- Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis.* 2009; 10
- Winkler M, Pratschke J, Schulz U, Zheng S, Zhang M, Li W, et al. Caspofungin for post solid organ transplant invasive fungal disease: results of a retrospective observational study. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12:230–7. [PubMed: 20070619]
- Egerer G, Reichert D, Pletz MW, Kaskel P, Krobot KJ, Maertens J. Caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in Germany: results of a pre-planned subanalysis of an international registry. *Eur J Med Res.* 2012; 17:7. [PubMed: 22510390]
- Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect.* 2006; 53:337–49. [PubMed: 16678903]
- Jarque I, Tormo M, Bello JL, Rovira M, Batlle M, Julia A, et al. Caspofungin for the treatment of invasive fungal disease in hematological patients (ProCAS Study). *Med Mycol.* 2013; 51:150–4. [PubMed: 22712457]

Primärstudien zum therapeutischen Nutzen

1. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1289-97.
2. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-Leon A, Ramirez Sanchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;397(10273):499-509.

5.9.11. Fragestellung 11

1. Darie AM, Khanna N, Jahn K, Osthoff M, Bassetti S, Osthoff M, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet respiratory medicine*. 2022.
2. Fartoukh M, Nseir S, Mégarbane B, Cohen Y, Lafarge A, Contou D, et al. Respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce antibiotic exposure in severe SARS-CoV-2 pneumonia: a multicentre randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6):734-43.
3. Salina A, Schumann DM, Franchetti L, Jahn K, Purkabiri K, Muller R, et al. Multiplex bacterial PCR in the bronchoalveolar lavage fluid of non-intubated patients with suspected pulmonary infection: a quasi-experimental study. *ERJ Open Res*. 2022;8(2).

5.9.12. Evidenzbasierte Leitlinien

NICE 2019a

NICE. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>].

Eingeschlossene Studien:

1. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, Marjanek Z, Pareigis AJ, Reis G, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocartil versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014;59(1):51-61.
2. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(2):140-51.
3. Herer B, Fuhrman C, Gazevic Z, Cabrit R, Chouaid C. Management of nosocomial pneumonia on a medical ward: a comparative study of outcomes and costs of invasive procedures. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(2):165-72.
4. Höffken G, Barth J, Rubinstein E, Beckmann H. A randomized study of sequential intravenous/oral moxifloxacin in comparison to sequential intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime axetil in patients with hospital-acquired pneumonia. *Infection*. 2007;35(6):414-20.
5. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012;16(1):R28.
6. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(4):1756-62.
7. Rubinstein E, Stryjewski ME, Barriere SL. Clinical utility of telavancin for treatment of hospital-acquired pneumonia: focus on non-ventilator-associated pneumonia. *Infect Drug Resist*. 2014;7:129-35.
8. Schmitt DV, Leitner E, Welte T, Lode H. Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia--a double blind prospective multicentre study. *Infection*. 2006;34(3):127-34.
9. Torres A, Zhong N, Pacht J, Timsit JF, Kollef M, Chen Z, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):285-95.

5.10. Liste der ausgeschlossenen Arbeiten

5.10.1. Fragestellung 1

Andere Studienpopulation (N=10)

Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, van Tulder MW, Twisk J, Verheij TJM, et al. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *Bmj*. 2021;374:n2198.

Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu PC, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1314-22.

DiDiodato G, McArthur L. Evaluating the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program on Reducing the Incidence Rate of Healthcare-Associated Clostridium difficile Infection: A Non-Randomized, Stepped Wedge, Single-Site, Observational Study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157671.

Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(7):1748-54.

Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-52.

Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(5):748-56.

Mijovic B, Dubravac Tanaskovic M, Racic M, Bojanic J, Stanic S, Bankovic Lazarevic D. Outcomes of intrahospital antimicrobial stewardship programs related to prevention of Clostridium difficile infection outbreaks. *Med*. 2018;15(2):122-31.

Okeah BO, Morrison V, Huws JC. Antimicrobial stewardship and infection prevention interventions targeting healthcare-associated Clostridioides difficile and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a scoping review. *BMJ Open*. 2021;11(8):e051983.

Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(10):1209-28.

Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in hospital settings: a multicentre, cluster randomized controlled intervention study. *Antimicrob*. 2018;7:109.

Andere Intervention (N=2)

Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):674-87.

Marshall LL, Peasah S, Stevens GA. Clostridium difficile Infection in Older Adults: Systematic Review of Efforts to Reduce Occurrence and Improve Outcomes. *Consult Pharm*. 2017;32(1):24-41.

Anderes Design (N=6)

Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, Leber A, Harrington A, Relich R, et al. Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol.* 2020;58(7).

Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu PC, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1314-22.

Dutey-Magni PF, Gill MJ, McNulty D, Sohal G, Hayward A, Shallcross L, et al. Feasibility study of hospital antimicrobial stewardship analytics using electronic health records. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(1):dlab018.

Leo F, Bannehr M, Valenta S, Lippeck M, Pachi S, Steib-Bauert M, et al. Impact of a computerized physician order entry (CPOE)-based antibiotic stewardship intervention on the treatment duration for pneumonia and COPD exacerbations. *Respir Med.* 2021;186:106546.

Sehgal P, Elligsen M, Lo J, Lam PW, Leis JA, Fowler R, et al. Long-Term Sustainability and Acceptance of Antimicrobial Stewardship in Intensive Care: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med.* 2021;49(1):19-26.

Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(5):531-40.

In aktuellere systematische Übersicht eingeschlossen (N=1)

Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD003543.

5.10.2. Fragestellung 2

Anderes Design

Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSE. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;15:127-35.

Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* 2008;56(6):432-6.

Anderer Endpunkt

Troger A, Burrell S, Pineton de Chambrun M, Schmidt M, Brechot N, Bomme O, et al. Preemptive acyclovir to prevent herpes simplex virus bronchopneumonitis in mechanically ventilated patients with herpes simplex virus oropharyngeal reactivation: an ancillary study of the preemptive treatment for herpesviridae trial. *Antiviral therapy.* 2022;27(1).

5.10.3. Fragestellung 3

In aktuelleren systematischen Übersichten enthalten

1. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):26.
2. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest*. 2017;151(6):1239-46.
3. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):330-40.
4. Stokker J, Karami M, Hoek R, Gommers D, van der Eerden M. Effect of adjunctive tobramycin inhalation versus placebo on early clinical response in the treatment of ventilator-associated pneumonia: the VAPORISE randomized-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2020;46(3):546-8.
5. Zampieri FG, Nassar AP, Jr., Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England)*. 2015;19:150.

Anderes Design

1. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226-33.
2. Czosnowski QA, Wood GC, Magnotti LJ, Croce MA, Swanson JM, Boucher BA, et al. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2009;29(9):1054-60.
3. Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad, II, Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(3):253-9.
4. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230-6.
5. Palmer LB, Smaldone GC. The Unfulfilled Promise of Inhaled Therapy in Ventilator-Associated Infections: Where Do We Go from Here? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2022;35(1):11-24.
6. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768-75.

Andere Patienten

Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(3):221-33.

Anderer Endpunkt

Khorvash F, Yaghoubi S, Farsaei S, Ataei B, Hakamifard A, Mohajeri F, et al. Comparison of two therapeutic approaches for the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter*: a randomized clinical trial study. *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*. 2020;41(1):97-105.

5.10.4. Fragestellung 4

In systematischen Übersichten enthalten (N=6)

1. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiology and Infection*. 2013;141(6):1214-22.
2. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(22):2390-9.
3. Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet JL, Ledoux D, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care*. 2006;10(2):R52.
4. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D, Canadian Critical Care Trials G. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(3):737-44.
5. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):492-6.
6. Lopez-Cortes LE, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Bou G, Tomas M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(11):3119-26.

Anderer Patienten (N=1)

1. Liu JW, Chen YH, Lee WS, Lin JC, Huang CT, Lin HH, et al. Randomized Noninferiority Trial of Cefoperazone-Sulbactam versus Cefepime in the Treatment of Hospital-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(8).

Anderer Intervention (N=3)

1. Cui HM, Lin X, Liu YY, Shen YH. Comparison of different colistin regimens for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(16):5275-92.
2. Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(6):477-85.
3. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-

negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2):213-25.

Andere Vergleichsgruppe (N=1)

1. Krumpe PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D, et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;43 Suppl A:117-28.

Anderes Studiendesign (N=13)

1. Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSE. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;15:127-35.

2. Albasanz-Puig A, Gudiol C, Puerta-Alcalde P, Ayaz CM, Machado M, Herrera F, et al. Impact of the Inclusion of an Aminoglycoside to the Initial Empirical Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections in Hematological Neutropenic Patients: a Propensity-Matched Cohort Study (AMINOLACTAM Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(8):e0004521.

3. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008;56(6):432-6.

4. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(9):2756-64.

5. Driessen RG, Groven RVM, van Koll J, Oudhuis GJ, Posthouwer D, van der Horst ICC, et al. Appropriateness of empirical antibiotic therapy and added value of adjunctive gentamicin in patients with septic shock: a prospective cohort study in the ICU. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(11):830-8.

6. Gutierrez-Gutierrez B, Perez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4159-69.

7. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(7):726-34.

8. Heizmann WR, Loschmann PA, Eckmann C, von Eiff C, Bodmann KF, Petrik C. Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria. *Infection*. 2015;43(1):37-43.

9. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside

on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(9):3590-6.

10. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;17:66-71.

11. Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):208-16.

12. Qin Y, Zhang J, Wu L, Zhang D, Fu L, Xue X. Comparison of the treatment efficacy between tigecycline plus high-dose cefoperazone-sulbactam and tigecycline monotherapy against ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(3):120-9.

13. Rabinad E, Bosch-Perez A. A multicenter comparative trial of aztreonam in the treatment of gram-negative infections in compromised intensive-care patients. *Chemotherapy.* 1989;35 Suppl 1:1-7.

Suchzeitraum (N=1)

1. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2004;4(8):519-27.

5.10.5. Fragestellung 5

Andere Indikation

1. Semret M, Schiller I, Jardin BA, Frenette C, Loo VG, Papenburg J, et al. Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults. *J Infect Dis.* 2017;216(8):936-44.

Andere Intervention

1. Poole S, Tanner AR, Naidu VV, Borca F, Phan H, Saeed K, et al. Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU: Results of a randomised controlled trial. *J Infect.* 2022;85(6):625-33.

2. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD007577.

3. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):505-11.

Anderer Vergleich

1. Strazzulla A, Postorino MC, Purcarea A, Chakvetadze C, de Farcy de Pontfarcy A, Tebano G, et al. Trimetoprim-sulfametoxazole in ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019;38(11):2163-9.
2. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2004;125(5):1791-9.
3. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012;16(1):R28.
4. Hoo GWS, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest*. 2005;128(4):2778-87.
5. Bultas AC, Bery AI, Deal EN, Hartmann AP, Richter SK, Call WB. Predictors of Treatment Failure Following De-escalation to a Fluoroquinolone in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2019;53(12):1207-13.

Anderer Endpunkt

1. Boyer A, Goret J, Clouzeau B, Romen A, Prevel R, Lhomme E, et al. Tailoring Empirical Antimicrobial Therapy in Subjects With Ventilator-Associated Pneumonia With a 10-Hour E-Test Approach. *Respir Care*. 2019;64(3):307-12.
2. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Critical Care (London, England)*. 2020;24(1):366.
3. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Caplinger CM, Huttner B, Jones B, et al. Antimicrobial de-escalation of treatment for healthcare-associated pneumonia within the Veterans Healthcare Administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(2):539-46.
4. Oxman DA, Adams CD, Deluke G, Philbrook L, Ireland P, Mitani A, et al. Improving Antibiotic De-Escalation in Suspected Ventilator-Associated Pneumonia: An Observational Study With a Pharmacist-Driven Intervention. *J Pharm Pract*. 2015;28(5):457-61.
5. Monard C, Pehlivan J, Auger G, Alviset S, Tran Dinh A, Duquaire P, et al. Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia. *Critical Care (London, England)*. 2020;24(1):434.

Keine systematische Übersicht

1. Garnacho-Montero J, Escobresca-Ortega A, Fernandez-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):193-8.
2. Tello K, Richter MJ, Seeger W, Hecker M. [Hospital-acquired pneumonia]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2018;113(8):685-95.

Keine konfounderadjustierten Analysen

1. Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Essaied W, Schwebel C, et al. De-escalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact outcome and marginally affects MDR acquisition. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2098-100.
2. Strazzulla A, Postorino MC, Youbong T, Rouyer M, Fleteau C, Chakvetadze C, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as de-escalation in ventilator-associated pneumonia: a cohort study subanalysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2021;40(7):1511-6.
3. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1210-8.
4. Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2013;21(3):172-6.
5. Bej TA, Christian RL, Sims SV, Wilson BM, Song S, Akpoji UC, et al. Influence of microbiological culture results on antibiotic choices for veterans with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(5):589-96.
6. Souza-Oliveira AC, Cunha TM, Passos LB, Lopes GC, Gomes FA, Roder DV. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(5):437-43.
7. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect Drug Resist.* 2014;7:177-82.
8. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine.* 2004;32(11):2183-90.
9. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.* 2007;33:1533-40.
10. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Outcomes Associated With De-escalating Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2019;155(1):53-9.
11. Kaylor DM, Caminiti N, Harbrecht B, McPheeters C, Scherrer LA. Safety of De-Escalating Empiric Antimicrobial Agents in Trauma Patients with Indigenous Oral Flora Ventilator-Associated Pneumonia. *Surg Infect (Larchmt).* 2022;23(6):597-603.

5.10.6. Fragestellung 6

Leitlinie ohne aktuelle Suche

1. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-

acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Eur Respir J. 2017;50(3).

2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63(5):e61-e111.

Studien ohne finale Veröffentlichung

Medina J, Perez Protto S, Paciel D, Pontet J, Saldun P, Berro M, editors. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007.NCT03477292. 7-days Versus 14 Days of Antibiotics Therapy for Ventilator Associated Pneumonia 2018 . <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477292>.]

Studie mit anderer Intervention

Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(2 Pt 1):505-11.

Systematische Übersichten, deren Studien in aktuelleren Versionen enthalten sind

Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2013;144(6):1759-67.

Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011(10):CD007577.

Systematische Übersichten mit teilweiser indirekter Evidenz

1. Kubo K, Kondo Y, Yoshimura J, Kikutani K, Shime N. Short- versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis (Lond). 2022;54(3):213-23.

2. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Hosp Med. 2018;13(5):336-42.

3. Furlan L, Erba L, Trombetta L, Sacco R, Colombo G, Casazza G, et al. Short- vs long-course antibiotic therapy for pneumonia: a comparison of systematic reviews and guidelines for the SIMI Choosing Wisely Campaign. Intern. 2019;14(3):377-94.

5.10.7. Fragestellung 7

In eingeschlossene systematische Übersicht eingeschlossene Studie

Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med. 2016;42(10):1535-45.

Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):459-66.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1298-305.

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A protocol for a multicentre randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: the BLING II study. *Crit Care Resusc*. 2013;15(3):179-85.

Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. *Pharmacotherapy*. 2017;37(1):109-19.

Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(8):360-9.

Lü Y, Yan Z, Wang DH, Dong WL, Yang Y, Xia R. [Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs. regular infusion]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2013;25(8):479-83.

Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):523-7.

Anderer Vergleich

Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10).

Anderes Studiendesign

Lewis RH, Sharpe JP, Swanson JM, Fabian TC, Croce MA, Magnotti LJ. Reinventing the wheel: Impact of prolonged antibiotic exposure on multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(2):256-62.

Fehlende Ergebnisse

Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc*. 2019;21(1):63-8.

Monti G, Galbiati C, Toffoletto F, Calabrò MG, Colombo S, Ferrara B, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients (MERCY): A multicenter randomized double-blind trial. Rationale and design. *Contemp Clin Trials*. 2021;104:106346.

Altes Suchdatum

Siempos, II, Vardakas KZ, Manta KG, Falagas ME. Carbapenems for the treatment of immunocompetent adult patients with nosocomial pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2007;29(3):548-60.

5.10.8. Fragestellung 8

Andere Indikation

Wang C, Ye S, Wang X, Zhao Y, Ma Q, Wang L. Clinical Efficacy and Safety of Mechanical Ventilation Combined with Fiberoptic Bronchoalveolar Lavage in Patients with Severe Pulmonary Infection. *Med Sci Monit.* 2019;25:5401-7.

Andere Intervention

Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;162(2):505-11.

Anderer Endpunkt

1. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Critical Care Medicine.* 1999;27(11):2548-60.
2. Ranzani OT, Motos A, Chiurazzi C, Ceccato A, Rinaudo M, Li Bassi G, et al. Diagnostic accuracy of Gram staining when predicting staphylococcal hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1456-63.
3. Cook DJ, Fitzgerald JM, Guyatt GH, Walter S. Evaluation of the protected brush catheter and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *J Intensive Care Med.* 1991;6(4):196-205.
4. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 2011;56(8):1087-94.
5. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1170-9.
6. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(3):365-75.
7. Frondelius T, Atkova I, Miettunen J, Rello J, Jansson MM. Diagnostic and prognostic prediction models in ventilator-associated pneumonia: Systematic review and meta-analysis of prediction modelling studies. *J Crit Care.* 2022;67:44-56.
8. Al-Omari B, McMeekin P, Allen AJ, Akram AR, Graziadio S, Suklan J, et al. Systematic review of studies investigating ventilator associated pneumonia diagnostics in intensive care. *BMC pulm.* 2021;21(1):196.
9. Marquette CH, Copin M-C, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1995;151(6):1878-88.

10. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(6):1982-91.
11. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care (London, England)*. 2008;12(2):R56.

Ältere Version der systematischen Übersicht

1. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4):CD006482.
2. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;1:CD006482.
3. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2005;33(1):46-53.

Anderes Design

1. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Critical care medicine*. 1998;26(2):236-44.
2. Torres A, Fàbregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Critical care medicine*. 2000;28(8):2799-804.
3. Liapikou A, Cilloniz C, Torres A. Emerging strategies for the noninvasive diagnosis of nosocomial pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(7):523-33.

5.10.9. Fragestellung 9

Andere Indikation

1. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1102-10.
2. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, Shariat Moharari R, Etezadi F, Ahmadi A, et al. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med Iran*. 2015;53(9):562-7.
3. O'Riordan F, Shiely F, Byrne S, O'Brien D, Palmer B, Dahly D, et al. An investigation of the effects of procalcitonin testing on antimicrobial prescribing in respiratory tract infections in an Irish university hospital setting: a feasibility study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(11):3352-61.
4. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical Care Medicine*. 2011;39(9):2048-58.

5. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(10):1059-66.
6. Ali WA, Bazan NS, Elberry AA, Hussein RRS. A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive protein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1487-95.
7. Gavazzi G, Drevet S, Debray M, Bosson JL, Tidadini F, Paccalin M, et al. Procalcitonin to reduce exposure to antibiotics and individualise treatment in hospitalised old patients with pneumonia: a randomised study. *BMC geriatr*. 2022;22(1):965.
8. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, Hulbert B, Formica MA, Baran A, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2015;212(11):1692-700.
9. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Martino MD, Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):266-71.

Anderer Endpunkt

Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(2):280-8.

Systematische Übersicht mit indirekter Evidenz und Suche vor 2019

1. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Paiva Machado MB, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2014;18(2):R44.
2. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD007498.
3. Zhang T, Wang Y, Yang Q, Dong Y. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill adults: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):514.
4. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):940-9.
5. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(96):v-xxv, 1-236.
6. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Critical Care Medicine*. 2018;46(5):684-90.

7. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, 3rd, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;155(6):1109-18.
8. Robati Anaraki M, Nouri-Vaskeh M, Abdoli Oskouie S. Effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy to shorten treatment duration in critically-ill patients with bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med*. 2020;28(1):37-46.
9. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical Care (London, England)*. 2018;22(1):191.
10. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019;85:158-66.

5.10.10. Fragestellung 10

Veröffentlichung zur diagnostischen Güte mit anderem Design

1. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1225-38.
2. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebrechts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and Aspergillus specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care*. 2018;47:198-203.
3. Cuenca-Estrella M, Kett DH, Wauters J. Defining standards of CARE for invasive fungal diseases in the ICU. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2019;74(Suppl 2):ii9-ii15.
4. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1272:31-9.
5. Eigl S, Prattes J, Lackner M, Willinger B, Spiess B, Reinwald M, et al. Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients. *Crit Care*. 2015;19(1):178.
6. Ghazanfari M, Yazdani Charati J, Davoodi L, Arastehfar A, Moazeni M, Abastabar M, et al. Comparative analysis of galactomannan lateral flow assay, galactomannan enzyme immunoassay and BAL culture for diagnosis of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2022;65(10):960-8.
7. Giacobbe DR, Prattes J, Wauters J, Dettori S, Signori A, Salmanton-García J, et al. Prognostic impact of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan and Aspergillus culture results on survival in COVID-19 intensive care unit patients: a post hoc analysis from the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) COVID-19-associated pulmonary aspergillosis study. *Journal of clinical microbiology*. 2022;60(4):e02298-21.
8. He H, Ding L, Sun B, Li F, Zhan Q. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive

pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care*. 2012;16(4):R138.

9. Huang L, Zhang Y, Hua L, Zhan Q. Diagnostic value of galactomannan test in non-immunocompromised critically ill patients with influenza-associated aspergillosis: data from three consecutive influenza seasons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(9):1899-907.
10. Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, Aslam S, Reed SL, Hoenigl M. Point-of-care diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: Aspergillus Galactomannan Lateral Flow Assay versus Aspergillus-specific Lateral Flow Device test in bronchoalveolar lavage. *Mycoses*. 2019;62(3):230-6.
11. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. 2021;64(9):1002-14.
12. Mercier T, Dunbar A, Veldhuizen V, Holtappels M, Schauvlieghe A, Maertens J, et al. Point of care aspergillus testing in intensive care patients. *Crit Care*. 2020;24(1):642.
13. Singh S, Verma N, Kanaujia R, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64(9):1015-27.
14. Verweij PE, Rijnders BJA, Bruggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1524-35.

Keine Endpunkte zur diagnostischen Güte

1. Pasquier G, Bounhiol A, Robert Gangneux F, Zahar J-R, Gangneux JP, Novara A, et al. A review of significance of Aspergillus detection in airways of ICU COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021;64(9):980-8.
2. Yusuf E, Seghers L, Hoek RAS, van den Akker JPC, Bode LGM, Rijnders BJA. Aspergillus in Critically Ill COVID-19 Patients: A Scoping Review. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(11).

Anderes Design

1. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 6:S392-400.
2. Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poinçon C, Demeret S, Constantin JM, et al. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):307-17.
3. Ji Y, Song Y, Zhou F, Liu T, Jiang M, Zhao X, et al. Efficacy and safety of micafungin for the treatment of patients with proven or probable invasive aspergillosis: A non-comparative, multicenter, phase IV, open-label study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(52):e9443.
4. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1563-71.

Andere Population

1. Marr KA, Schlamm H, Rottinghaus ST, Jagannatha S, Bow EJ, Wingard JR, et al. A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012.

2. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.
3. Vanderbeke L, Janssen NAF, Bergmans D, Bourgeois M, Buil JB, Debaveye Y, et al. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial. *Intensive Care Med.* 2021;47(6):674-86.

Anderer Vergleich

Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS ONE.* 2021;16(3):e0238825.

In eingeschlossener systematischer Übersicht enthalten

Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10020):760-9.

5.10.11. Fragestellung 11

Anderer Endpunkt

1. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess.* 2014;18(36):1-274, vii-viii.
2. Ferrer J, Clari MA, Gimenez E, Carbonell N, Torres I, Blasco ML, et al. The Biofire(R) Filmarray(R) Pneumonia Plus panel for management of lower respiratory tract infection in mechanically-ventilated patients in the COVID-19 era: a diagnostic and cost-benefit evaluation. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2023;105(2):115847.
3. Escudero D, Fernandez-Suarez J, Forcelledo L, Balboa S, Fernandez J, Astola I, et al. Evaluation and Clinical Impact of Biofire FilmArray Pneumonia Panel Plus in ICU-Hospitalized COVID-19 Patients. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(12).
4. Kamel NA, Alshahrani MY, Aboshanab KM, El Borhamy MI. Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel Plus to the Conventional Diagnostic Methods in Determining the Microbiological Etiology of Hospital-Acquired Pneumonia. *Biology (Basel).* 2022;11(3).
5. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2020;24(1):366.
6. Sun L, Li L, Du S, Liu Y, Cao B. An evaluation of the Unyvero pneumonia system for rapid detection of microorganisms and resistance markers of lower respiratory infections-a multicenter prospective study on ICU patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(10):2113-21.

7. Jitmuang A, Puttinad S, Hemvimol S, Pansasiri S, Horthongkham N. A multiplex pneumonia panel for diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in the era of emerging antimicrobial resistance. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:977320.
8. Enne VI, Aydin A, Baldan R, Owen DR, Richardson H, Ricciardi F, et al. Multicentre evaluation of two multiplex PCR platforms for the rapid microbiological investigation of nosocomial pneumonia in UK ICUs: the INHALE WP1 study. *Thorax.* 2022;77(12):1220-8.

Anderes Design

1. Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, Leber A, Harrington A, Relich R, et al. Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol.* 2020;58(7).
2. Karolyi M, Pawelka E, Hind J, Baumgartner S, Friese E, Hoepler W, et al. Detection of bacteria via multiplex PCR in respiratory samples of critically ill COVID-19 patients with suspected HAP/VAP in the ICU. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(9-10):385-90.
3. Esplund JN, Taylor AD, Stone TJ, Palavecino EL, Kilic A, Luther VP, et al. Clinical impact of a multiplex rapid diagnostic pneumonia panel in critically ill patients. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023;3(1):e5.
4. Guillotin F, Poulain C, Gaborit B, Bouras M, Cinotti R, Lakhali K, et al. Potential Impact of Rapid Multiplex PCR on Antimicrobial Therapy Guidance for Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia in Critically Ill Patients, A Prospective Observational Clinical and Economic Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:804611.
5. Liapikou A, Cilloniz C, Torres A. Emerging strategies for the noninvasive diagnosis of nosocomial pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(7):523-33.

Anderer Vergleich

1. Rand KH, Beal SG, Cherabuddi K, Houck H, Lessard K, Tremblay EE, et al. Relationship of Multiplex Molecular Pneumonia Panel Results With Hospital Outcomes and Clinical Variables. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(8):ofab368.
2. Kyriazopoulou E, Karageorgos A, Liaskou-Antoniou L, Koufargyris P, Safarika A, Damoraki G, et al. BioFire((R)) FilmArray((R)) Pneumonia Panel for Severe Lower Respiratory Tract Infections: Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2021;10(3):1437-49.

Anderer Intervention

1. Bibby HL, de Koning L, Seiden-Long I, Zelyas N, Church DL, Berenger BM. A pragmatic randomized controlled trial of rapid on-site influenza and respiratory syncytial virus PCR testing in paediatric and adult populations. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):854.
2. Clark TW, Lindsley K, Wigmosta TB, Bhagat A, Hemmert RB, Uyei J, et al. Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: Results of a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2023;86(5):462-75.

5.10.12. Evidenzbasierte Leitlinien

Andere Studienpopulation (N=10)

Boere TM, van Buul LW, Hopstaken RM, van Tulder MW, Twisk J, Verheij TJM, et al. Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *Bmj*. 2021;374:n2198.

Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu PC, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1314-22.

DiDiodato G, McArthur L. Evaluating the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program on Reducing the Incidence Rate of Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection: A Non-Randomized, Stepped Wedge, Single-Site, Observational Study. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157671.

Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(7):1748-54.

Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-52.

Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(5):748-56.

Mijovic B, Dubravac Tanaskovic M, Racic M, Bojanic J, Stanic S, Bankovic Lazarevic D. Outcomes of intrahospital antimicrobial stewardship programs related to prevention of *Clostridium difficile* infection outbreaks. *Med*. 2018;15(2):122-31.

Okeah BO, Morrison V, Huws JC. Antimicrobial stewardship and infection prevention interventions targeting healthcare-associated *Clostridioides difficile* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a scoping review. *BMJ Open*. 2021;11(8):e051983.

Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, et al. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(10):1209-28.

Wathne JS, Kleppe LKS, Harthug S, Blix HS, Nilsen RM, Charani E, et al. The effect of antibiotic stewardship interventions with stakeholder involvement in hospital settings: a multicentre, cluster randomized controlled intervention study. *Antimicrob*. 2018;7:109.

Andere Intervention (N=2)

Hanretty AM, Gallagher JC. Shortened Courses of Antibiotics for Bacterial Infections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy*. 2018;38(6):674-87.

Marshall LL, Peasah S, Stevens GA. *Clostridium difficile* Infection in Older Adults: Systematic Review of Efforts to Reduce Occurrence and Improve Outcomes. *Consult Pharm*. 2017;32(1):24-41.

Anderes Design (N=6)

Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, Leber A, Harrington A, Relich R, et al. Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol*. 2020;58(7).

Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu PC, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1314-22.

Dutey-Magni PF, Gill MJ, McNulty D, Sohal G, Hayward A, Shallcross L, et al. Feasibility study of hospital antimicrobial stewardship analytics using electronic health records. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(1):dlab018.

Leo F, Bannehr M, Valenta S, Lippeck M, Pacht S, Steib-Bauert M, et al. Impact of a computerized physician order entry (CPOE)-based antibiotic stewardship intervention on the treatment duration for pneumonia and COPD exacerbations. *Respir Med*. 2021;186:106546.

Sehgal P, Elligsen M, Lo J, Lam PW, Leis JA, Fowler R, et al. Long-Term Sustainability and Acceptance of Antimicrobial Stewardship in Intensive Care: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2021;49(1):19-26.

Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(5):531-40.

In aktuellere systematische Übersicht eingeschlossen (N=1)

Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD003543.

6. Literatur

1. AGREE Next Steps Consortium. The AGREE II Instrument [Electronic version]. <http://www.agreetrust.org2017> . <http://www.agreetrust.org>.
2. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www.cochrane-handbook.org. 2011.
3. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
4. IQWiG. Allgemeine Methoden (Version 5.0 vom 10.07.2017). 2017.
5. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies. University of Ottawa. 2014.
6. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
7. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Schunemann H. GRADE-Leitlinien: 12. Erstellen von „Summary-of-Findings“-Tabellen — Dichotome Endpunkte. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2013;107(9-10):646-64.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111.
9. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3).
10. NICE. Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing 2019 . <https://www.nice.org.uk/guidance/ng139>.
11. AWMF. Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie (Registriernummer 010-013) 2017 . <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-013.html>.
12. NICE. Antimicrobial prescribing: ceftolozane with tazobactam for treating hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia - evidence summary 2019 [
13. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(4):CD003543.
14. Leo F, Bannehr M, Valenta S, Lippeck M, Pacht S, Steib-Bauert M, et al. Impact of a computerized physician order entry (CPOE)-based antibiotic stewardship intervention on the treatment duration for pneumonia and COPD exacerbations. *Respir Med*. 2021;186:106546.
15. Dutey-Magni PF, Gill MJ, McNulty D, Sohal G, Hayward A, Shallcross L, et al. Feasibility study of hospital antimicrobial stewardship analytics using electronic health records. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3(1):dlab018.
16. Sehgal P, Elligsen M, Lo J, Lam PW, Leis JA, Fowler R, et al. Long-Term Sustainability and Acceptance of Antimicrobial Stewardship in Intensive Care: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2021;49(1):19-26.
17. Deshpande A, Richter SS, Haessler S, Lindenauer PK, Yu PC, Zilberberg MD, et al. De-escalation of Empiric Antibiotics Following Negative Cultures in Hospitalized Patients With Pneumonia: Rates and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1314-22.

18. Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, Leber A, Harrington A, Relich R, et al. Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol.* 2020;58(7).
19. Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(5):531-40.
20. Hagel S, Scherag A, Schuierer L, Hoffmann R, Luyt CE, Pletz MW, et al. Effect of antiviral therapy on the outcomes of mechanically ventilated patients with herpes simplex virus detected in the respiratory tract: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):584.
21. Luyt C-E, Forel J-M, Hajage D, Jaber S, Cayot-Constantin S, Rimmelé T, et al. Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020;180(2):263-72.
22. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC pulm.* 2016;16:40.
23. Tang R, Luo R, Wu B, Wang F, Song H, Chen X. Effectiveness and safety of adjunctive inhaled antibiotics for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2021;65:133-9.
24. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Critical Care Medicine.* 2015;43(3):527-33.
25. Xu F, He LL, Che LQ, Li W, Ying SM, Chen ZH, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *Critical Care (London, England).* 2018;22(1):301.
26. Khorvash F, Yaghoobi S, Farsaei S, Ataei B, Hakamifard A, Mohajeri F, et al. Comparison of two therapeutic approaches for the management of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter*: a randomized clinical trial study. *Journal of Immunoassay & Immunochemistry.* 2020;41(1):97-105.
27. Zampieri FG, Nassar AP, Jr., Gusmao-Flores D, Taniguchi LU, Torres A, Ranzani OT. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England).* 2015;19:150.
28. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, Boateng F, Cao B, Corkery K, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(3):330-40.
29. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, Mahjoub K, Nasri R, Ben Lakhal S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care.* 2016;6(1):26.
30. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest.* 2017;151(6):1239-46.
31. Stokker J, Karami M, Hoek R, Gommers D, van der Eerden M. Effect of adjunctive tobramycin inhalation versus placebo on early clinical response in the treatment of ventilator-associated pneumonia: the VAPORISE randomized-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2020;46(3):546-8.
32. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Respir Care.* 2012;57(8):1226-33.
33. Czosnowski QA, Wood GC, Magnotti LJ, Croce MA, Swanson JM, Boucher BA, et al. Adjunctive aerosolized antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy.* 2009;29(9):1054-60.

34. Ghannam DE, Rodriguez GH, Raad, II, Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(3):253-9.
35. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Nikita D, Samonis G, Falagas ME. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1230-6.
36. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, De Martino S, Bello G, Maviglia R, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest.* 2013;144(6):1768-75.
37. Palmer LB, Smaldone GC. The Unfulfilled Promise of Inhaled Therapy in Ventilator-Associated Infections: Where Do We Go from Here? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2022;35(1):11-24.
38. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(3):221-33.
39. Bai XR, Liu JM, Jiang DC, Yan SY. Efficacy and safety of tigecycline monotherapy versus combination therapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP): a meta-analysis of cohort studies. *J Chemother.* 2018;30(3):172-8.
40. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010;38(8):1651-64.
41. Onorato L, Macera M, Calo F, Cirillo P, Di Caprio G, Coppola N. Beta-lactam monotherapy or combination therapy for bloodstream infections or pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59(3):106512.
42. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(1):CD003344.
43. Schmid A, Wolfensberger A, Nemeth J, Schreiber PW, Sax H, Kuster SP. Monotherapy versus combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci.* 2019;9(1):15290.
44. Sjøvall F, Perner A, Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect.* 2017;74(4):331-44.
45. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(4):535-47.
46. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;72(1):29-39.
47. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benattar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2018;18(4):391-400.
48. Aydemir H, Akduman D, Piskin N, Comert F, Horuz E, Terzi A, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiology and Infection.* 2013;141(6):1214-22.
49. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama.* 2012;307(22):2390-9.

50. Damas P, Garweg C, Monchi M, Nys M, Canivet JL, Ledoux D, et al. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator associated pneumonia [ISRCTN31976779]. *Crit Care*. 2006;10(2):R52.
51. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D, Canadian Critical Care Trials G. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(3):737-44.
52. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):492-6.
53. Lopez-Cortes LE, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, Bou G, Tomas M, Garnacho-Montero J, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(11):3119-26.
54. Liu JW, Chen YH, Lee WS, Lin JC, Huang CT, Lin HH, et al. Randomized Noninferiority Trial of Cefoperazone-Sulbactam versus Cefepime in the Treatment of Hospital-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(8).
55. Cui HM, Lin X, Liu YY, Shen YH. Comparison of different colistin regimens for the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(16):5275-92.
56. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet Infectious diseases*. 2021;21(2):213-25.
57. Gu WJ, Wang F, Tang L, Bakker J, Liu JC. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(6):477-85.
58. Krumpe PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D, et al. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. Ciprofloxacin Study Group. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;43 Suppl A:117-28.
59. Abdelsalam MFA, Abdalla MS, El-Abhar HSE. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;15:127-35.
60. Albasanz-Puig A, Gudiol C, Puerta-Alcalde P, Ayaz CM, Machado M, Herrera F, et al. Impact of the Inclusion of an Aminoglycoside to the Initial Empirical Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections in Hematological Neutropenic Patients: a Propensity-Matched Cohort Study (AMINOLACTAM Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(8):e0004521.
61. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect*. 2008;56(6):432-6.
62. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(9):2756-64.
63. Driessen RGH, Groven RVM, van Koll J, Oudhuis GJ, Posthouwer D, van der Horst ICC, et al. Appropriateness of empirical antibiotic therapy and added value of adjunctive gentamicin in patients with septic shock: a prospective cohort study in the ICU. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(11):830-8.
64. Gutierrez-Gutierrez B, Perez-Galera S, Salamanca E, de Cueto M, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4159-69.

65. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(7):726-34.
66. Heizmann WR, Loschmann PA, Eckmann C, von Eiff C, Bodmann KF, Petrik C. Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria. *Infection*. 2015;43(1):37-43.
67. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(9):3590-6.
68. Park HJ, Cho JH, Kim HJ, Han SH, Jeong SH, Byun MK. Colistin monotherapy versus colistin/rifampicin combination therapy in pneumonia caused by colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: A randomised controlled trial. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019;17:66-71.
69. Pena C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):208-16.
70. Qin Y, Zhang J, Wu L, Zhang D, Fu L, Xue X. Comparison of the treatment efficacy between tigecycline plus high-dose cefoperazone-sulbactam and tigecycline monotherapy against ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(3):120-9.
71. Rabinad E, Bosch-Perez A. A multicenter comparative trial of aztreonam in the treatment of gram-negative infections in compromised intensive-care patients. *Chemotherapy*. 1989;35 Suppl 1:1-7.
72. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004;4(8):519-27.
73. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(3):R78.
74. Ambaras Khan R, Aziz Z. Antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2018;72(10):e13245.
75. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011;66(6):1223-30.
76. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:71-9.
77. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(12):960-7.
78. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):847-56.
79. Deconinck L, Meybeck A, Patoz P, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, et al. Impact of combination therapy and early de-escalation on outcome of ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(5):396-404.
80. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;66(5):1343-8.
81. Joffe AR, Muscedere J, Marshall JC, Su Y, Heyland DK. The safety of targeted antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a multicenter observational study. *J Crit Care*. 2008;23(1):82-90.
82. Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.

83. Khan RA, Aziz Z. A retrospective study of antibiotic de-escalation in patients with ventilator-associated pneumonia in Malaysia. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):906-12.
84. Li H, Yang CH, Huang LO, Cui YH, Xu D, Wu CR, et al. Antibiotics De-Escalation in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia in Trauma Patients: A Retrospective Study on Propensity Score Matching Method. *Chin Med J.* 2018;131(10):1151-7.
85. Trupka T, Fisher K, Micek ST, Juang P, Kollef MH. Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study. *Crit Care.* 2017;21(1):180.
86. Semret M, Schiller I, Jardin BA, Frenette C, Loo VG, Papenburg J, et al. Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults. *J Infect Dis.* 2017;216(8):936-44.
87. Poole S, Tanner AR, Naidu VV, Borca F, Phan H, Saeed K, et al. Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU: Results of a randomised controlled trial. *J Infect.* 2022;85(6):625-33.
88. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):505-11.
89. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD007577.
90. Bultas AC, Bery AI, Deal EN, Hartmann AP, Richter SK, Call WB. Predictors of Treatment Failure Following De-escalation to a Fluoroquinolone in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Ann Pharmacother.* 2019;53(12):1207-13.
91. Hoo GWS, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 2005;128(4):2778-87.
92. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2012;16(1):R28.
93. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2004;125(5):1791-9.
94. Strazzulla A, Postorino MC, Purcarea A, Chakvetadze C, de Farcy de Pontfarcy A, Tebano G, et al. Trimetoprim-sulfamethoxazole in ventilator-associated pneumonia: a cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2019;38(11):2163-9.
95. Monard C, Pehlivan J, Auger G, Alviset S, Tran Dinh A, Duquaire P, et al. Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia. *Critical Care (London, England).* 2020;24(1):434.
96. Oxman DA, Adams CD, Deluke G, Philbrook L, Ireland P, Mitani A, et al. Improving Antibiotic De-Escalation in Suspected Ventilator-Associated Pneumonia: An Observational Study With a Pharmacist-Driven Intervention. *J Pharm Pract.* 2015;28(5):457-61.
97. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Caplinger CM, Huttner B, Jones B, et al. Antimicrobial de-escalation of treatment for healthcare-associated pneumonia within the Veterans Healthcare Administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;71(2):539-46.
98. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Critical Care (London, England).* 2020;24(1):366.
99. Boyer A, Goret J, Clouzeau B, Romen A, Prevel R, Lhomme E, et al. Tailoring Empirical Antimicrobial Therapy in Subjects With Ventilator-Associated Pneumonia With a 10-Hour E-Test Approach. *Respir Care.* 2019;64(3):307-12.

100. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.* 2007;33:1533-40.
101. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine.* 2004;32(11):2183-90.
102. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Mehmood M. Safety and feasibility of antibiotic de-escalation in bacteremic pneumonia. *Infect Drug Resist.* 2014;7:177-82.
103. Souza-Oliveira AC, Cunha TM, Passos LB, Lopes GC, Gomes FA, Roder DV. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *Braz J Infect Dis.* 2016;20(5):437-43.
104. Bej TA, Christian RL, Sims SV, Wilson BM, Song S, Akpoji UC, et al. Influence of microbiological culture results on antibiotic choices for veterans with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(5):589-96.
105. Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2013;21(3):172-6.
106. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2006;129(5):1210-8.
107. Strazzulla A, Postorino MC, Youbong T, Rouyer M, Flateau C, Chakvetadze C, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole as de-escalation in ventilator-associated pneumonia: a cohort study subanalysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2021;40(7):1511-6.
108. Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Essaied W, Schwebel C, et al. De-escalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact outcome and marginally affects MDR acquisition. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2098-100.
109. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Outcomes Associated With De-escalating Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2019;155(1):53-9.
110. Kaylor DM, Caminiti N, Harbrecht B, McPheeters C, Scherrer LA. Safety of De-Escalating Empiric Antimicrobial Agents in Trauma Patients with Indigenous Oral Flora Ventilator-Associated Pneumonia. *Surg Infect (Larchmt).* 2022;23(6):597-603.
111. Tello K, Richter MJ, Seeger W, Hecker M. [Hospital-acquired pneumonia]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018;113(8):685-95.
112. Garnacho-Montero J, Escoresca-Ortega A, Fernandez-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(2):193-8.
113. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Critical Care.* 2012;16(6):1-17.
114. Hassen MF, Ayed S, Ali HBS, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S, editors. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation;* 2009: Elsevier SAS.
115. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *Jama.* 2003;290(19):2588-98.
116. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. 2012.
117. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(7):841-9.

118. Daghmouri MA, Dudoignon E, Chaouch MA, Baekgaard J, Bougle A, Leone M, et al. Comparison of a short versus long-course antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *eClinicalMedicine*. 2023;58.
119. Medina J, Perez Protto S, Paciel D, Pontet J, Saldun P, Berro M, editors. Antibiotic treatment for the ventilator-associated pneumonia: 8 vs. 12 days randomized trial preliminary data. Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007.
120. NCT03477292. 7-days Versus 14 Days of Antibiotics Therapy for Ventilator Associated Pneumonia 2018 . <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477292>.
121. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):505-11.
122. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144(6):1759-67.
123. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(10):CD007577.
124. Kubo K, Kondo Y, Yoshimura J, Kikutani K, Shime N. Short- versus prolonged-course antibiotic therapy for sepsis or infectious diseases in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(3):213-23.
125. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med*. 2018;13(5):336-42.
126. Furlan L, Erba L, Trombetta L, Sacco R, Colombo G, Casazza G, et al. Short- vs long-course antibiotic therapy for pneumonia: a comparison of systematic reviews and guidelines for the SIMI Choosing Wisely Campaign. *Intern*. 2019;14(3):377-94.
127. Aboulatta L, Sugita H, Wakabayashi H, Noma H, Sasaki T. Comparison of extended versus intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams for the treatment of critically ill patients with respiratory infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;98:41-50.
128. Chen CH, Chen YM, Chang YJ, Wang SH, Chang CY, Yen HC. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of infectious diseases: Meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(10):e14632.
129. Fawaz S, Barton S, Nabhani-Gebara S. Comparing clinical outcomes of piperacillin-tazobactam administration and dosage strategies in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):430.
130. Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(2):155-70.
131. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(6):681-91.
132. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1535-45.
133. Bao H, Lv Y, Wang D, Xue J, Yan Z. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(3):459-66.
134. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(11):1298-305.

135. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. A protocol for a multicentre randomised controlled trial of continuous beta-lactam infusion compared with intermittent beta-lactam dosing in critically ill patients with severe sepsis: the BLING II study. *Crit Care Resusc.* 2013;15(3):179-85.
136. Fan SY, Shum HP, Cheng WY, Chan YH, Leung SM, Yan WW. Clinical Outcomes of Extended Versus Intermittent Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Critically Ill Patients: A Prospective Clinical Trial. *Pharmacotherapy.* 2017;37(1):109-19.
137. Georges B, Conil JM, Cougot P, Decun JF, Archambaud M, Seguin T, et al. Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005;43(8):360-9.
138. Lü Y, Yan Z, Wang DH, Dong WL, Yang Y, Xia R. [Treatment study of hospital acquired pneumonia by optimizing dosing regimen of piperacillin/tazobactam: prolonged vs. regular infusion]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2013;25(8):479-83.
139. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(4):523-7.
140. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016(10).
141. Lewis RH, Sharpe JP, Swanson JM, Fabian TC, Croce MA, Magnotti LJ. Reinventing the wheel: Impact of prolonged antibiotic exposure on multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(2):256-62.
142. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, Cotta MO, Davis JS, Finfer S, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc.* 2019;21(1):63-8.
143. Monti G, Galbiati C, Toffoletto F, Calabrò MG, Colombo S, Ferrara B, et al. Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients (MERCY): A multicenter randomized double-blind trial. Rationale and design. *Contemp Clin Trials.* 2021;104:106346.
144. Siempos, II, Vardakas KZ, Manta KG, Falagas ME. Carbapenems for the treatment of immunocompetent adult patients with nosocomial pneumonia. *European Respiratory Journal.* 2007;29(3):548-60.
145. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(10):CD006482.
146. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(8):621-30.
147. Group CCCT. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30.
148. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2000;162(1):119-25.
149. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carrillo A, Ruiz J, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):371-6.
150. Sole Violan J, Fernandez JA, Benitez AB, Cardenosa Cendrero JA, Rodriguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Critical Care Medicine.* 2000;28(8):2737-41.
151. Wang C, Ye S, Wang X, Zhao Y, Ma Q, Wang L. Clinical Efficacy and Safety of Mechanical Ventilation Combined with Fiberoptic Bronchoalveolar Lavage in Patients with Severe Pulmonary Infection. *Med Sci Monit.* 2019;25:5401-7.

152. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(2):505-11.
153. de Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 1999;27(11):2548-60.
154. Ranzani OT, Motos A, Chiurazzi C, Ceccato A, Rinaudo M, Li Bassi G, et al. Diagnostic accuracy of Gram staining when predicting staphylococcal hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(11):1456-63.
155. Cook DJ, Fitzgerald JM, Guyatt GH, Walter S. Evaluation of the protected brush catheter and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *J Intensive Care Med*. 1991;6(4):196-205.
156. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care*. 2011;56(8):1087-94.
157. Fernando SM, Tran A, Cheng W, Klompas M, Kyeremanteng K, Mehta S, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1170-9.
158. Brusselaers N, Labeau S, Vogelaers D, Blot S. Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):365-75.
159. Frondelius T, Atkova I, Miettunen J, Rello J, Jansson MM. Diagnostic and prognostic prediction models in ventilator-associated pneumonia: Systematic review and meta-analysis of prediction modelling studies. *J Crit Care*. 2022;67:44-56.
160. Al-Omari B, McMeekin P, Allen AJ, Akram AR, Graziadio S, Suklan J, et al. Systematic review of studies investigating ventilator associated pneumonia diagnostics in intensive care. *BMC polm*. 2021;21(1):196.
161. Marquette CH, Copin M-C, Wallet F, Neviere R, Saulnier F, Mathieu D, et al. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(6):1878-88.
162. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, et al. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(6):1982-91.
163. Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Critical Care (London, England)*. 2008;12(2):R56.
164. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008(4):CD006482.
165. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;1:CD006482.
166. Shorr AF, Sherner JH, Jackson WL, Kollef MH. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2005;33(1):46-53.
167. Souweine B, Veber B, Bedos JP, Gachot B, Dombret MC, Regnier B, et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. *Critical care medicine*. 1998;26(2):236-44.
168. Torres A, Fàbregas N, Ewig S, de la Bellacasa JP, Bauer TT, Ramirez J. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Critical care medicine*. 2000;28(8):2799-804.

169. Liapikou A, Cilloniz C, Torres A. Emerging strategies for the noninvasive diagnosis of nosocomial pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(7):523-33.
170. Alessandri F, Pugliese F, Angeletti S, Ciccozzi M, Russo A, Mastroianni CM, et al. Procalcitonin in the Assessment of Ventilator Associated Pneumonia: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1323:103-14.
171. Liu D, Su LX, Guan W, Xiao K, Xie LX. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21(2):280-8.
172. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(10).
173. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(96):v-xxv, 1-236.
174. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Critical Care (London, England).* 2018;22(1):191.
175. Beye F, Vigneron C, Dargent A, Prin S, Andreu P, Large A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2019;53:125-31.
176. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2010;375(9713):463-74.
177. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;16(7):819-27.
178. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD007498.
179. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *European Respiratory Journal.* 2009;34(6):1364-75.
180. Gutierrez-Pizarra A, Leon-Garcia MDC, De Juan-Idigoras R, Garnacho-Montero J. Clinical impact of procalcitonin-based algorithms for duration of antibiotic treatment in critically ill adult patients with sepsis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(1):103-12.
181. Beye F, Vigneron C, Dargent A, Prin S, Andreu P, Large A, et al. Adhering to the procalcitonin algorithm allows antibiotic therapy to be shortened in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care.* 2019;53:125-31.
182. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2016;16(7):819-27.
183. Kip MMA, van Oers JA, Shajiei A, Beishuizen A, Berghuis AMS, Girbes AR, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Critical Care (London, England).* 2018;22(1):293.
184. Mazlan ZM, Ismail MAH, Ali S, Salmuna ZN, Shukeri WFWM, Omar M. Efficacy and safety of the point-of-care procalcitonin test for determining the antibiotic treatment duration in patients with ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a randomised controlled trial. *Anestezjol.* 2021;53(3):207-14.

185. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *European Respiratory Journal*. 2009;34(6):1364-75.
186. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1102-10.
187. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, Shariat Moharari R, Etezadi F, Ahmadi A, et al. The Comparison of Procalcitonin Guidance Administer Antibiotics with Empiric Antibiotic Therapy in Critically Ill Patients Admitted in Intensive Care Unit. *Acta Med Iran*. 2015;53(9):562-7.
188. O'Riordan F, Shiely F, Byrne S, O'Brien D, Palmer B, Dahly D, et al. An investigation of the effects of procalcitonin testing on antimicrobial prescribing in respiratory tract infections in an Irish university hospital setting: a feasibility study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(11):3352-61.
189. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Critical Care Medicine*. 2011;39(9):2048-58.
190. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(10):1059-66.
191. Ali WA, Bazan NS, Elberry AA, Hussein RRS. A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive protein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1487-95.
192. Gavazzi G, Drevet S, Debray M, Bosson JL, Tidadini F, Paccalin M, et al. Procalcitonin to reduce exposure to antibiotics and individualise treatment in hospitalised old patients with pneumonia: a randomised study. *BMC geriatr*. 2022;22(1):965.
193. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, Hulbert B, Formica MA, Baran A, et al. Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2015;212(11):1692-700.
194. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Martino MD, Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(3):266-71.
195. Zhang T, Wang Y, Yang Q, Dong Y. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill adults: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):514.
196. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):940-9.
197. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Critical Care Medicine*. 2018;46(5):684-90.
198. Pepper DJ, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, 3rd, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;155(6):1109-18.
199. Robati Anaraki M, Nouri-Vaskeh M, Abdoli Oskouie S. Effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy to shorten treatment duration in critically-ill patients with bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *Infez Med*. 2020;28(1):37-46.
200. Peng F, Chang W, Xie JF, Sun Q, Qiu HB, Yang Y. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2019;85:158-66.
201. Zhang L, Guo Z, Xie S, Zhou J, Chen G, Feng J, et al. The performance of galactomannan in combination with 1,3-beta-D-glucan or aspergillus-lateral flow device for the diagnosis of invasive aspergillosis: Evidences from 13 studies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;93(1):44-53.

202. Herbrecht R, Kuessner D, Pooley N, Posthumus J, Escrig C. Systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes associated with isavuconazole versus relevant comparators for patients with invasive aspergillosis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2187-95.
203. Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014;28:80-94.
204. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1289-97.
205. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-Leon A, Ramirez Sanchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;397(10273):499-509.
206. Bassetti M, Giacobbe DR, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, Scudeller L. Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *The Journal of infection.* 2020;81(1):131-46.
207. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2017;43(9):1225-38.
208. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebrechts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *J Crit Care.* 2018;47:198-203.
209. Cuenca-Estrella M, Kett DH, Wauters J. Defining standards of CARE for invasive fungal diseases in the ICU. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2019;74(Suppl 2):ii9-ii15.
210. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:31-9.
211. Eigl S, Prattes J, Lackner M, Willinger B, Spiess B, Reinwald M, et al. Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients. *Crit Care.* 2015;19(1):178.
212. Ghazanfari M, Yazdani Charati J, Davoodi L, Arastehfar A, Moazeni M, Abastabar M, et al. Comparative analysis of galactomannan lateral flow assay, galactomannan enzyme immunoassay and BAL culture for diagnosis of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2022;65(10):960-8.
213. Giacobbe DR, Prattes J, Wauters J, Dettori S, Signori A, Salmanton-García J, et al. Prognostic impact of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan and *Aspergillus* culture results on survival in COVID-19 intensive care unit patients: a post hoc analysis from the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) COVID-19-associated pulmonary aspergillosis study. *Journal of clinical microbiology.* 2022;60(4):e02298-21.
214. He H, Ding L, Sun B, Li F, Zhan Q. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study. *Crit Care.* 2012;16(4):R138.
215. Huang L, Zhang Y, Hua L, Zhan Q. Diagnostic value of galactomannan test in non-immunocompromised critically ill patients with influenza-associated aspergillosis: data from three consecutive influenza seasons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(9):1899-907.
216. Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, Aslam S, Reed SL, Hoenigl M. Point-of-care diagnosis of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: *Aspergillus* Galactomannan Lateral Flow Assay versus *Aspergillus*-specific Lateral Flow Device test in bronchoalveolar lavage. *Mycoses.* 2019;62(3):230-6.
217. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses.* 2021;64(9):1002-14.
218. Mercier T, Dunbar A, Veldhuizen V, Holtappels M, Schauwvlieghe A, Maertens J, et al. Point of care *Aspergillus* testing in intensive care patients. *Crit Care.* 2020;24(1):642.

219. Singh S, Verma N, Kanaujia R, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64(9):1015-27.
220. Verweij PE, Rijnders BJA, Bruggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1524-35.
221. Pasquier G, Bounhiol A, Robert Gangneux F, Zahar J-R, Gangneux JP, Novara A, et al. A review of significance of *Aspergillus* detection in airways of ICU COVID-19 patients. *Mycoses*. 2021;64(9):980-8.
222. Yusuf E, Seghers L, Hoek RAS, van den Akker JPC, Bode LGM, Rijnders BJA. *Aspergillus* in Critically Ill COVID-19 Patients: A Scoping Review. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(11).
223. Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, Poignon C, Demeret S, Constantin JM, et al. Occurrence of Invasive Pulmonary Fungal Infections in Patients with Severe COVID-19 Admitted to the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):307-17.
224. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 6:S392-400.
225. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1563-71.
226. Ji Y, Song Y, Zhou F, Liu T, Jiang M, Zhao X, et al. Efficacy and safety of micafungin for the treatment of patients with proven or probable invasive aspergillosis: A non-comparative, multicenter, phase IV, open-label study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(52):e9443.
227. Marr KA, Schlamm H, Rottinghaus ST, Jagannatha S, Bow EJ, Wingard JR, et al. A randomised, double-blind study of combination antifungal therapy with voriconazole and anidulafungin versus voriconazole monotherapy for primary treatment of invasive aspergillosis. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012.
228. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.
229. Vanderbeke L, Janssen NAF, Bergmans D, Bourgeois M, Buil JB, Debaveye Y, et al. Posaconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill influenza patients (POSA-FLU): a randomised, open-label, proof-of-concept trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(6):674-86.
230. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, Rothe K, Spinner CD, Schneider J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: Results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0238825.
231. Maertens JA, Raad I, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
232. Darie AM, Khanna N, Jahn K, Osthoff M, Bassetti S, Osthoff M, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet respiratory medicine*. 2022.
233. Fartoukh M, Nseir S, Mégarbane B, Cohen Y, Lafarge A, Contou D, et al. Respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce antibiotic exposure in severe SARS-CoV-2 pneumonia: a multicentre randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6):734-43.
234. Salina A, Schumann DM, Franchetti L, Jahn K, Purkabiri K, Muller R, et al. Multiplex bacterial PCR in the bronchoalveolar lavage fluid of non-intubated patients with suspected pulmonary infection: a quasi-experimental study. *ERJ Open Res*. 2022;8(2).
235. Ferrer J, Clari MA, Gimenez E, Carbonell N, Torres I, Blasco ML, et al. The Biofire(R) Filmarray(R) Pneumonia Plus panel for management of lower respiratory tract infection in mechanically-ventilated

patients in the COVID-19 era: a diagnostic and cost-benefit evaluation. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023;105(2):115847.

236. Escudero D, Fernandez-Suarez J, Forcelledo L, Balboa S, Fernandez J, Astola I, et al. Evaluation and Clinical Impact of Biofire FilmArray Pneumonia Panel Plus in ICU-Hospitalized COVID-19 Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12).

237. Kamel NA, Alshahrani MY, Aboshanab KM, El Borhamy MI. Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel Plus to the Conventional Diagnostic Methods in Determining the Microbiological Etiology of Hospital-Acquired Pneumonia. *Biology (Basel)*. 2022;11(3).

238. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):366.

239. Sun L, Li L, Du S, Liu Y, Cao B. An evaluation of the Unyvero pneumonia system for rapid detection of microorganisms and resistance markers of lower respiratory infections-a multicenter prospective study on ICU patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(10):2113-21.

240. Jitmuang A, Puttinad S, Hemvimol S, Pansasiri S, Horthongkham N. A multiplex pneumonia panel for diagnosis of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in the era of emerging antimicrobial resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:977320.

241. Enne VI, Aydin A, Baldan R, Owen DR, Richardson H, Ricciardi F, et al. Multicentre evaluation of two multiplex PCR platforms for the rapid microbiological investigation of nosocomial pneumonia in UK ICUs: the INHALE WP1 study. *Thorax*. 2022;77(12):1220-8.

242. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, et al. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and Streptococcus pneumoniae infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess*. 2014;18(36):1-274, vii-viii.

243. Rand KH, Beal SG, Cherabuddi K, Houck H, Lessard K, Tremblay EE, et al. Relationship of Multiplex Molecular Pneumonia Panel Results With Hospital Outcomes and Clinical Variables. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(8):ofab368.

244. Kyriazopoulou E, Karageorgos A, Liaskou-Antoniou L, Koufargyris P, Safarika A, Damoraki G, et al. BioFire((R)) FilmArray((R)) Pneumonia Panel for Severe Lower Respiratory Tract Infections: Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther*. 2021;10(3):1437-49.

245. Karolyi M, Pawelka E, Hind J, Baumgartner S, Friese E, Hoepler W, et al. Detection of bacteria via multiplex PCR in respiratory samples of critically ill COVID-19 patients with suspected HAP/VAP in the ICU. *Wien Klin Wochenschr*. 2022;134(9-10):385-90.

246. Esplund JN, Taylor AD, Stone TJ, Palavecino EL, Kilic A, Luther VP, et al. Clinical impact of a multiplex rapid diagnostic pneumonia panel in critically ill patients. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e5.

247. Guillotin F, Poulain C, Gaborit B, Bouras M, Cinotti R, Lakhil K, et al. Potential Impact of Rapid Multiplex PCR on Antimicrobial Therapy Guidance for Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia in Critically Ill Patients, A Prospective Observational Clinical and Economic Study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:804611.

248. Clark TW, Lindsley K, Wigmosta TB, Bhagat A, Hemmert RB, Uyei J, et al. Rapid multiplex PCR for respiratory viruses reduces time to result and improves clinical care: Results of a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2023;86(5):462-75.

249. Bibby HL, de Koning L, Seiden-Long I, Zelyas N, Church DL, Berenger BM. A pragmatic randomized controlled trial of rapid on-site influenza and respiratory syncytial virus PCR testing in paediatric and adult populations. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):854.

250. Andrews D, Chetty Y, Cooper BS, Virk M, Glass SK, Letters A, et al. Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: a quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):671.

251. Fekih Hassen M, Ayed S, Ben Sik Ali H, Gharbi R, Marghli S, Elatrous S. [Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: comparison of 7 and 10 days. A pilot study]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(1):16-23.
252. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD003543.
253. Monmaturapoj T, Scott J, Smith P, Abutheraa N, Watson MC. Pharmacist-led education-based antimicrobial stewardship interventions and their effect on antimicrobial use in hospital inpatients: a systematic review and narrative synthesis. *J Hosp Infect.* 2021;115:93-116.
254. Hellyer TP. The evaluation of a biomarker-based exclusion of ventilator-associated pneumonia to improve antibiotic stewardship. a multi-centre validation study and randomised controlled trial. *Journal of the intensive care society.* 2019;20(2):245-7.
255. Hellyer TP, Anderson NH, Parker J, Dark P, Van Den Broeck T, Singh S, et al. Effectiveness of biomarker-based exclusion of ventilator-acquired pneumonia to reduce antibiotic use (VAPrapid-2): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):318.
256. Hellyer TP, McAuley DF, Walsh TS, Anderson N, Conway Morris A, Singh S, et al. Biomarker-guided antibiotic stewardship in suspected ventilator-associated pneumonia (VAPrapid2): a randomised controlled trial and process evaluation. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(2):182-91.
257. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, Lizza BD, Donnelly HK, Malczynski M, et al. Rapid Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2019;155(5):999-1007.
258. Rattanaumpawan P, Upapan P, Thamlikitkul V. A noninferiority cluster-randomized controlled trial on antibiotic postprescription review and authorization by trained general pharmacists and infectious disease clinical fellows. *Infection control and hospital epidemiology.* 2018;39(10):1154-62.
259. Ridgway JP, Robicsek A, Shah N, Smith BA, Singh K, Semel J, et al. A Randomized Controlled Trial of an Electronic Clinical Decision Support Tool for Inpatient Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e265-e71.

Versionsnummer:	3.0
Erstveröffentlichung:	10/2012
Überarbeitung von:	03/2024
Nächste Überprüfung geplant:	02/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online