

Die aktuelle Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie – Eine Übersicht der Möglichkeiten

Zusammenfassung

Die beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP) als schwere Komplikation der mindestens 48 h beatmeten Patienten/Patientinnen hat eine Inzidenz von bis zu 67 % und ist damit eine der häufigsten Komplikationen auf der Intensivstation. Sie geht mit einer erhöhten Sterblichkeit, einer verlängerten Beatmungsdauer sowie sehr hohen Behandlungskosten einher.

Um sie frühzeitig zu diagnostizieren und adäquat zu behandeln, stehen eine Reihe von diagnostischen Möglichkeiten zur Verfügung. Hierzu gehören neben der klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren, mikrobiologische Befunde einschließlich moderner Sequenzierungstechniken, Biomarker, die Untersuchung von Ausatemkondensaten, Scoring-Systeme und KI-Modelle.

Ziel dieses Artikels ist es, den aktuellen Wissensstand über die diagnostischen Möglichkeiten aufzuzeigen und ihre Wertigkeit bezogen auf die VAP einzuordnen, um uns so zu befähigen, die VAP frühzeitig zu erkennen.

Summary

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is a serious complication in patients who have been ventilated for at least 48 hours. It has an incidence of up to 67 %, making it one of the most common complications in intensive care units. It is associated with increased mortality, prolonged ventilation and very high treatment costs.

Modern-day diagnostics of ventilator-associated pneumonia – an overview of options

T. Bexten¹ · G.-S. Haarmeyer² · M. Unglaube¹ · G. Beck³ · D. Mohr³

► **Zitierweise:** Bexten T, Haarmeyer G-S, Unglaube M, Beck G, Mohr D: Die aktuelle Diagnostik der beatmungsassoziierten Pneumonie – Eine Übersicht der Möglichkeiten. *Anästh Intensivmed* 2025;66:94–105. DOI: 10.19224/ai2025.094

A range of diagnostic methods are available to diagnose VAP. In addition to clinical examination, these include imaging procedures, biomarkers, the examination of exhaled condensates, microbiological findings including modern sequencing techniques, scoring systems and AI models.

This article summarises the current state of knowledge about the diagnostic possibilities available, both to classify their value in case of VAP and to enable us to recognise VAP at an early stage.

Einleitung

Die beatmungsassoziierte Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) ist eine häufige Komplikation bei Patienten/Patientinnen, die mehr als 48 h beatmet sind. Sie ist verbunden mit einer Sterblichkeit von bis zu 13 % [1], einer längeren Beatmungsdauer von bis zu 9,5 Tagen [2] und einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation von bis zu 8 Tagen [3]. Zugleich verursacht sie zusätzliche Behandlungskosten von bis zu 40.000 US-Dollar je Fall und ist hiermit nach der katheterassoziierten Blutstrominfektion die zweit teuerste im Krankenhaus erworbene Infektion [4].

Eine frühe Diagnose und Therapie kann dafür entscheidend sein, wie schwer die Krankheit verläuft. Da es kein einzelnes oder umfassendes klinisch-diagnostisches Verfahren gibt, welches die VAP sicher diagnostizieren kann, ist deren Diagnose oft schwierig.

- 1 Klinik für Interdisziplinäre Intensivmedizin und Intermediate Care, Helios Dr. Horst Schmidt Klinik Wiesbaden, Lehrkrankenhaus der Universitätsmedizin Mainz (Chefarzt: Dr. M. Unglaube)
- 2 Klinik für Internistische Intensivmedizin, Klinikum Nürnberg, Universitätsmedizin der Paracelsus Medizinische Privatuniversität (Chefarzt: Prof. J. H. Ficker)
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerzmedizin, Universitätsmedizin Mannheim GmbH, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim (Direktorin: Prof. Dr. G. Beck)

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Pneumonie, beatmungsassoziiert – VAP – Klinische diagnostische Kriterien – Scoring-Systeme – Biomarker

Keywords

Pneumonia, Ventilator-Associated – VAP – Clinical Diagnostic Criteria – Scoring Systems – Biomarker

Es ist daher entscheidend, die einzelnen diagnostischen Möglichkeiten zu kennen. In diesem Artikel betrachten wir sowohl die etablierten diagnostischen Verfahren als auch zukünftige Ansätze. Hierbei beginnen wir mit der Definition der VAP, gefolgt von einer Betrachtung der bildgebenden Diagnostik, einschließlich der Lungensonographie. Anschließend widmen wir uns der mikrobiologischen Diagnostik und Biomarkern, darunter auch solchen mit experimentellem Charakter. Mit Blick auf die Zukunft werden dem Ausatemkondensat, verschiedenen Sequenzierungsverfahren und dem maschinellen Lernen eine zentrale Rolle zugeschrieben, die wir zum Abschluss näher betrachten.

Definition der beatmungs-assozierten Pneumonie

1973 definierten Johanson et al. folgende Kriterien: neue, anhaltende oder progrediente Infiltrate im Röntgenbild des Brustkorbs, kombiniert mit zwei von drei weiteren Kriterien: 1) Temperatur

über 37,5 °C; 2) Leukozytose über 10/nl oder Leukopenie unter 5/nl; 3) putrides Bronchialsekret [5,6]. 2005 wurden diese Kriterien in die Leitlinien der American Thoracic Society (ATS) integriert und genauer als das Vorhandensein „eines neu aufgetretenen Lungeninfiltrats sowie klinischer Anzeichen dafür, dass das Infiltrat infektiösen Ursprungs ist“ definiert. Klinische Anzeichen infektiöser Genese sind „das erneute Auftreten von Fieber, eitrigem Auswurf, Leukozytose und eine Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme“ [7]. 2016 wurden die Kriterien in den Konsensleitlinien der ATS erneut bestätigt [8].

Das Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) beinhaltet die systematische Erhebung und Erfassung hygienebezogener Daten in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen des Gesundheitssystems.

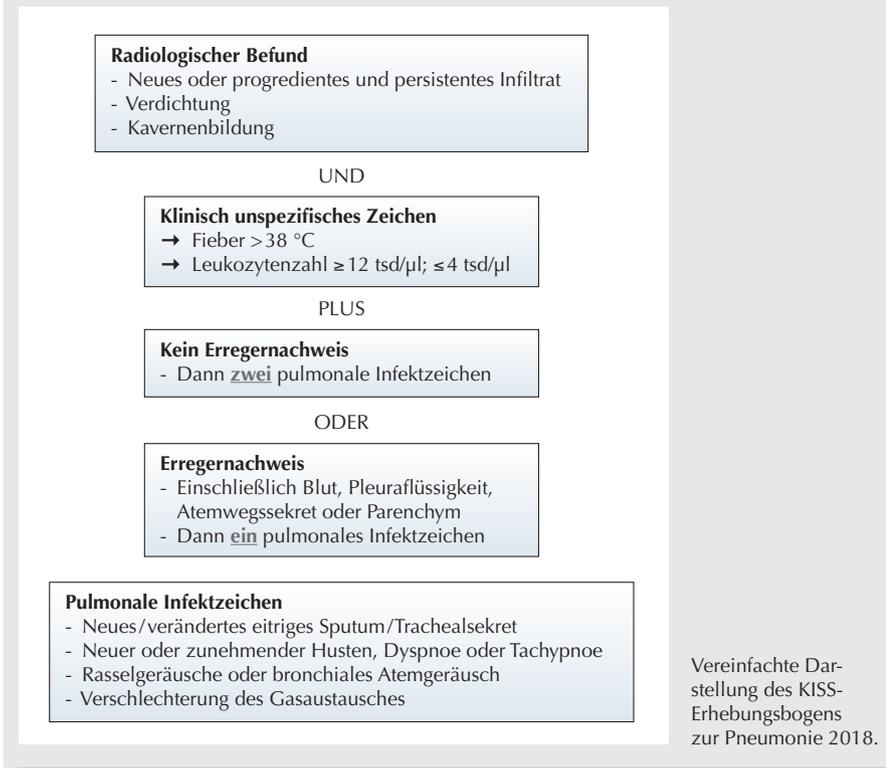
Das KISS des amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und des deutschen Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance von noso-

komialen Infektionen (NRZ) erfasst dabei VAP-bezogene Daten unter Verwendung leicht modifizierter Diagnosekriterien [9].

Die CDC-Diagnosekriterien der VAP in ihrer Revision vom Januar 2024 beinhalten die Kriterien der Bildgebung plus eines der folgenden Kriterien: Fieber, Leukozytose/Leukozytopenie oder Alter >70 Jahre plus zwei der folgenden Kriterien: neu aufgetretenes oder in seiner Qualität verändertes Sputum, Dyspnoe/Tachypnoe/Husten, Rasselgeräusche im Auskultationsbefund oder Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme.

Weiterhin unterteilt das CDC „ventilator-associated events“ (VAEs) in „ventilator-associated conditions“ (VACs) und „infection-related ventilator-associated complications“ (IVACs), welche ausdrücklich nicht für die klinische Behandlung von Patienten/Patientinnen bestimmt sind, sondern der Datenerhebung und Überwachung dienen [10]. Die NRZ-Definitionen, welche zuletzt 2018 aktualisiert wurden, legen einen weiteren Fokus auf den Erregernachweis [9] (Abb. 1 und 2).

Abbildung 1

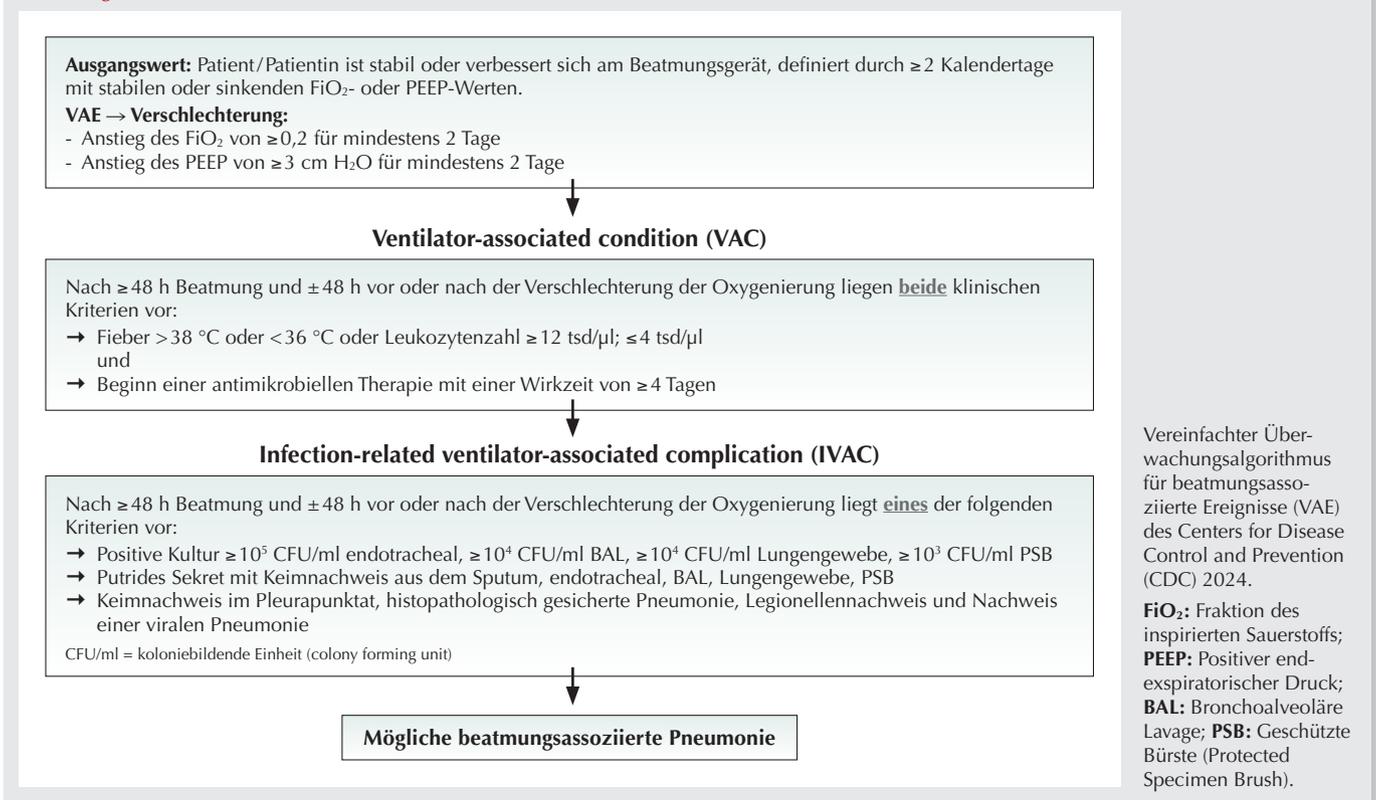


Häufigkeit der beatmungsassoziierten Pneumonie

Global liegt die Häufigkeit des Auftretens einer VAP zwischen 5 und 67 %, mit einer hohen Variabilität in Abhängigkeit von den zugrunde liegenden Diagnosekriterien und dem untersuchten Patientenkollektiv [2,4,11]. Neben Verbrennungspatienten sind Patientinnen und Patienten mit einer akuten Hirnschädigung besonders häufig betroffen. Hierbei werden bis zu 34 beatmungsassoziierte Pneumonien pro 1.000 Beatmungstage beschrieben [12,13].

Die Daten des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems beschreiben bei neurochirurgischen Patienten/Patientinnen 7 beatmungsassoziierte Pneumonien pro 1.000 Beatmungstage, im Vergleich hierzu bei internistischen Patientinnen und Patienten weniger als 3 pro 1.000 Beatmungstage. Basierend auf diesen Daten, aus denen sich eine durchschnittliche VAP-Rate aller Grup-

Abbildung 2



pen von 3,65 pro 1.000 invasiven Beatmungstagen berechnet, ergeben sich bei ca. 3,1 Mio. invasiven Beatmungstagen im Jahr in Deutschland 11.300 beatmungsassoziierte Pneumonien pro Jahr in Deutschland [9].

Andere Autorinnen und Autoren gehen hingegen von deutlich höheren Zahlen aus. Basierend auf der multizentrischen TAVeM-Studie errechnen sich so 27.000 beatmungsassoziierte Pneumonien pro Jahr in Deutschland (8,8 je 1.000 Beatmungstage) [14].

Diagnose der beatmungsassoziierten Pneumonie

Es stehen eine Vielzahl verschiedener diagnostischer Parameter zur Verfügung. Diese umfassen klinische Daten (Fieber, Auskultationsbefunde, Beatmungsparameter, allgemeines Erscheinungsbild), apparative Diagnostik (Röntgen- und CT-Diagnostik, Lungensonographie), mikrobiologische Befunde, laborchemische Daten (Oxygenierungsindex, Biomarker) sowie neuere Scores und Modelle des maschinellen Lernens. Aufgrund der Inhomogenität der weltweit genutzten Definitionen der VAP gestalten sich sowohl der internationale Vergleich als auch die Evaluation neuer diagnostischer Marker schwierig. Die Fähigkeit jedoch, diese Parameter zu einer VAP-Diagnose zusammenzuführen, korreliert mit der Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte [15] (Tab. 1).

Bildgebende Verfahren

Röntgendiagnostik

Ein neues oder progredientes Infiltrat gilt als das Hauptkriterium für die Diagnose VAP, auch wenn es Resultat eines Transsudats (Ödem), eines Exsudates (Infektion) oder Tumors sein kann [16]. Bezogen auf die Therapieentscheidung wird ihr eine hohe Priorität eingeräumt [17].

Eine Autopsiestudie von 1981 konnte bereits zeigen, dass Verdichtungen bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten zu einer fälschlichen Diagnose einer VAP führten [6], entsprechend wurde bei multiplen positiven Bronchopneumogrammen lediglich eine Sensitivität von 66,7 % und Spezifität von 62,2 %

bezogen auf eine VAP nachgewiesen [18]. Andere Autorinnen und Autoren sprachen der nativen Röntgendiagnostik eine Sensitivität von nur 25–70 % und eine Spezifität von 30–93 % zu [19]. Spätere Untersuchungen bezogen sich auf die Computertomographie (CT) als Goldstandard. Hierbei wurde der nativen Röntgendiagnostik im Vergleich zum CT eine Sensitivität von 27–70 % sowie eine Spezifität von 80–100 % zugesprochen [16]. Auch die CT-Bildgebung selbst erreichte nur eine Sensitivität und Spezifität von 53–81 % bzw. 63–86 % [20,21].

Eine höhere Vergleichbarkeit und Diagnosegenauigkeit der Röntgendiagnostik könnten in naher Zukunft Algorithmen der Künstlichen Intelligenz (KI) erbringen. Dieser Methode wird bereits jetzt in einer Metaanalyse von Li et al. eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 94 % beschieden. Sie ist in der Breite noch nicht verfügbar [22].

Lungensonographie

Die Lungensonographie hat insbesondere während der COVID-Pandemie an Aufmerksamkeit gewonnen, da sie problemlos bettseitig durchgeführt werden kann. In Kombination mit einem erhöhten Procalcitonin-Wert zeigt sie für das Vorliegen einer VAP eine Sensitivität von 81,3 % und eine Spezifität von 85,5 % [23]. Ebenso findet sie breite Anwendung in Verbindung mit Scores wie z. B. des Lung Ultrasound and Pentraxin-3 Pulmonary Infection (LUPPIS) oder Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS) [24].

Mikrobiologische Befunde

Die mikrobiologische Untersuchung eines geeigneten Mediums sollte als unverzichtbar angesehen werden, da nur sie eine gezielte Therapie ermöglicht.

Hierbei weist Trachealsekret eine hohe Spezifität auf, solange in den zurückliegenden Tagen keine antibiotische Therapie erfolgte, bei jedoch niedriger Sensitivität [25,26] (Tab. 1).

Eine genauere Differenzierung erlaubt die bronchoskopische Probengewinnung mittels geschützter Bürste oder

bronchoalveolärer Lavage. Sie hat eine Sensitivität von 91,5 % und Spezifität von 93,6 % [27]. Nicht zu unterschätzen ist hierbei jedoch die Invasivität der Lavage [7].

Zur Differenzierung der Pathogene stellt die Probenkultur bisher den Goldstandard dar, da sie den Nachweis der phänotypischen Ausprägungen von Resistenzmechanismen erlaubt [25].

Zunehmend breitere Anwendung findet jedoch auch die Multiplex-Real-Time-PCR, welche eine zuvor definierte Gruppe von Erregern zeitgleich nachweisen kann, so auch *Candida* spp. und *Aspergillen*. Da jeder Keim mit einer unterschiedlichen Genauigkeit detektiert wird, ist eine globale Aussage bzgl. der Sensitivität und Spezifität nur eingeschränkt möglich. Im Vergleich zur Kultur kann ihr eine Sensitivität von 80 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) 71–88 %) und eine Spezifität von 99 % (95 %-KI, 99–100 %) zugeschrieben werden [28]. Mit Hilfe der Multiplex-PCR konnte für die Pneumonie durch eine gezielte Therapie die Behandlungsdauer mit Antibiotika um 45 % reduziert werden (47,1 h vs. 85,7 h) [29].

Ein neueres Verfahren ist das „Next-Generation“-Sequenzierungsverfahren (NGS). Hierbei erfolgt die Detektion aller zellfreien DNA-Fragmente, von denen die nicht humanen Reads zur weiteren Analyse verwendet werden und so der Erreger algorithmusbasiert zeitnah identifiziert werden kann. Für die bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird mit dieser Technologie eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 77 % erreicht [30].

Vielversprechend ist in diesem Rahmen auch die „Nanopore“-Sequenzierung (MinION™, Oxford Nanopore Technologies), welche bettseitig, kaum größer als ein Handy, DNA-Moleküle in Nanoporen analysiert und Ergebnisse ähnlich der Next-Generation-Sequenzierung binnen kurzer Zeit ermöglicht [31].

Biomarker

Biomarker sind Bestandteil täglicher Routinediagnostik und stellen einen unverzichtbaren Baustein in der Diagnose und Therapieentscheidung der VAP dar.

Näher betrachtet bestehen jedoch Unterschiede in ihrer Wertigkeit bezogen auf die VAP, zugleich gibt es neuere Marker, deren Genauigkeit in Zukunft weiterer Untersuchungen bedürfen.

Procalcitonin (PCT), ein 14,5 kDa großes Peptid, ist ein Vorläuferpeptid von Calcitonin. Seine Serumspiegel steigen als Reaktion auf einen Stimulus mit einer Verzögerung von 4–6 Stunden an [32].

PCT hat seine Stärke in der Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer viralen Infektion mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 73 %, weist allerdings auch eine hohe

Tabelle 1

Übersicht der diagnostischen Verfahren.

Diagnostische Verfahren	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Referenz	Anmerkung
Bildgebung				
Natives Röntgenbild	25–70	30–93	18, 19, 21	Begrenzte Aussagekraft, oft verzögerte Darstellung der Infiltrate
CT	53–81	63–86	20, 21	Insb. milchglasartige Infiltrate sind unspezifisch
Lungensonographie	53–81	63–86	24, 25	Vielversprechende Methode, WUN
Bilddiagnostik durch KI	89	94	23	Bereits verfügbar, TLR 7–9
Mikrobiologische Verfahren				
Trachealsekret	89	56	26, 27	Surrogat-Marker in der Routinediagnostik
Geschützte Bürste / Bronchoalveoläre Lavage	92	94	25	Hohe Invasivität, dafür hohe Sensitivität und Spezifität
Multiplex-PCR	80	99	28	Noch nicht überall verfügbar, ggf. Brückentechnologie zur Next-Gen-Sequenzierung
Next-Gen-Sequenzierung	78	77	30	Noch unter Validierung, TLR 6–7
Nanopore-Sequenzierung	ausstehend	ausstehend	31	Noch unter Validierung, TLR 6–7
Biomarker				
Procalcitonin	41–71	73–100	35, 36	Weit verbreitet, hohe Variabilität der Studien
C-reaktives Protein	25–68	58–100	40–41	Weit verbreitet, eher geringe Spezifität und Sensibilität, spätes Ansprechen
Interleukin-6	71	89	47	Frühzeitiger Marker, WUN
sTREM-1	41–87	62–80	51, 52	WUN
Pentraxin 3	77	80	55	WUN
Pankreassteinprotein	nicht signifikant	nicht signifikant	57	WUN
Monozytenverteilungsbreite	ausstehend	ausstehend		WUN
Erythrozytenverteilungsbreite	ausstehend	ausstehend		Hohe Verfügbarkeit, WUN
Ausatemkondensat				
Stickstoffmonoxid (CO) / 8-Isoprostan	90	86	66	WUN
Volatile organische Komponenten	79	83	67	Vielversprechend, WUN
Scoring-Systeme				
„Clinical pulmonary infection score“ (CPIS)	75–83	17–58	69, 70	Hohe Variabilität der Studien, hoher Aufwand für die Praxis
„Lung ultrasound and pentraxin-3 pulmonary infection score“ (LUPPIS)	84	88	24	Hoher Aufwand für die Praxis, PTX-3 selten verfügbar
„Chest echography and procalcitonin pulmonary infection score“ (CEPPIS)	81	86	73	Hoher Aufwand für die Praxis, durch die Anwendung von PCT und Ultraschalldiagnostik durchaus relevant
„Ventilator-associated pneumonia lung ultrasound score“ (VPLUS-EAgram)	78	77	34	Hoher Aufwand für die Praxis
Maschinelles Lernen	72	90	76	Prototypen noch unter Validierung, TLR 5–6

WUN: weitere Untersuchungen notwendig; TLR: Technologie-Reifegrad (Technology Readiness Level).

Variabilität in Abhängigkeit von dem auslösenden Keim auf [33].

Bezogen auf die VAP sind PCT-Werte zum Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation bei den Patientinnen und Patienten bereits erhöht, die später eine VAP entwickeln [34].

In einer Studie von 2002 zeigten Duflo et al. bezogen auf die VAP eine Sensitivität von 41 % und Spezifität von 100 % (AUC 0,79; Cut-off-Wert 3,9 ng/ml) [35], wohingegen 2018 bei einem deutlich niedrigeren Cut-off-Wert von 0,45 ng/ml PCT eine Sensitivität von 71 % und Spezifität von 73 % bescheinigt wurden [36].

Einen zusätzlichen Beitrag kann PCT in der Evaluation und der Entscheidung zur Beendigung einer antibiotischen Therapie liefern [37].

Das **C-reaktive Protein (CRP)** ist ein Akutphasen-Protein, das in der Leber produziert wird. Infolge eines Stimulus steigt der Serumspiegel mit einer Latenz von 10–12 Stunden an und erreicht

36–50 Stunden später einen maximalen Serumspiegel. Mit einer Halbwertszeit von 19 Stunden sinken die CRP-Serumspiegel dann, wenn der Fokus unter Kontrolle ist [38].

Bezogen auf die VAP ist der CRP-Wert 72 h nach Intubation bei solchen Patientinnen und Patienten erhöht, die später eine VAP entwickeln (Cut-off-Wert 108 mg/L, AUC 0,912) [39].

Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der VAP liegt bei 52–68 % bzw. 58–100 % (95 %-KI 0,43–0,76), in erster Studie jedoch in Kombination mit der Körpertemperatur, in zweiter ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe, mit einer AUC von 0,59 [40,41].

Ein inadäquates Absinken des CRP-Wertes ist ein starker Hinweis für eine erhöhte Letalität. So liegt der CRP-Wert bei Überlebenden am vierten Tag nach Diagnose der VAP bei 47 % des ursprünglichen Wertes, während er bei den Nichtüberlebenden noch 96 % beträgt [42].

Ebenso ist das CRP ein guter Marker für eine adäquate empirische Therapie. Hierbei fällt es im Vergleich zum Ausgangswert nach 96 Stunden rapide ab (CRP-Verhältnis zum Ausgangswert 0,58 vs. 1,36 bei nicht adäquater Therapie; $p < 0,05$) [43].

Einer der schnellsten Parameter zum Nachweis einer Reaktion auf einen Stimulus ist **Interleukin-6 (IL-6)**, das von Makrophagen, Monozyten, Endothel- und Mesenchymzellen freigesetzt wird. Es löst eine Akutphasenreaktion unter Beteiligung von T- und B-Zellen aus und triggert so die hepatische Synthese von Akutphasenproteinen, einschließlich des CRP [44].

Der Spitzenwert des Serumspiegels kann innerhalb von sechs Stunden erwartet werden. Ein unzureichender Abfall nach einer größeren Operation kann so schnell auf Komplikationen hinweisen [45].

In einer multizentrischen Studie zur Vorhersage eines schweren Verlaufs bei COVID-19-Patienten und Patientinnen erwiesen sich unter zahlreichen getes-

teten Biomarkern CRP/PCT und IL-6 als einzig sensitive Parameter [46]. Auch zeigte sich in einer weiteren Studie von Ramirez et al., dass IL-6 der einzige Marker ist, der zwischen einer mikrobiologisch gesicherten VAP und dem Verdacht auf eine VAP unterscheiden kann [47].

Der **sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)** gehört zur Familie der Immunglobuline und wird von Monozyten und Neutrophilen exprimiert [48].

In der Diagnose der VAP konnten keine Unterschiede der sTREM-1-Werte im Serum zwischen VAP- und Non-VAP-Patienten und -Patientinnen festgestellt werden. Deutlich erhöhte Werte zeigten sich jedoch in der bronchoalveolären Lavage (20,14 µg/ml vs. 5,19 µg/ml; $p = 0,001$) [49]. Diese Ergebnisse wurden in einer Metaanalyse von Tan et al. mit einer Sensitivität von 87 % (95 %-KI: 0,81–0,91) und einer Spezifität von 80 % (95 %-KI: 0,73–0,86) bestätigt [50]. Andere Autoren und Autorinnen hingegen berichteten für sTREM-1 lediglich eine Sensitivität und Spezifität von 41 % bzw. 62 % oder keine statistisch signifikanten Ergebnisse [51,52].

Äquivalent zu CRP und PCT konnte hingegen gezeigt werden, dass bei Nicht-überlebenden im Rahmen einer VAP das sTREM-1 ansteigt, aber nicht adäquat abfällt (Tag 7–9 Abfall um 934 pg/ml vs. 18,5 pg/ml; $p = 0,003$) [53].

Pentraxin 3 (PTX3) ist, ebenso wie das CRP, ein Akutphaseprotein aus der Familie der Pentraxine und wird im Vergleich zu CRP deutlich schneller von Neutrophilen, Monozyten und dendritischen Zellen synthetisiert [54]. In einer Metaanalyse von Ye et al. zeigte PTX3 eine Sensitivität von 77 % (95 %-KI 0,70–0,83) sowie eine Spezifität von 80 % (95 %-KI 0,73–0,86) bei einer AUC von 0,89. Im Vergleich zu CRP konnte jedoch keine Überlegenheit von PTX3 festgestellt werden [55].

Das **Pankreassteinprotein (pancreatic stone protein, PSP)** ist ein zunehmend in den Fokus gerücktes Protein, welches vornehmlich in der Bauchspeicheldrüse synthetisiert wird. In der Diagnose der

Sepsis scheint PSP eine bessere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu CRP und PCT aufzuweisen (AUC 0,81 vs. 0,77 und 0,78) [56]. In der Vorhersage der VAP hatte PSP jedoch keine Signifikanz, weder in seinen absoluten Werten noch in seiner Veränderung über die Zeit [57].

Die **Monozytenverteilungsbreite (monocyte distribution width, MDW)** ist ein neuerer Marker, der bisher vor allem im Zusammenhang mit der Sepsis untersucht wurde. Dieser Marker beschreibt die Größenverteilung der zirkulierenden Monozyten und ist damit ein Routinemarkers im großen Blutbild [58]. In einer umfassenden Metaanalyse von 17 Studien mit insgesamt 22.459 Patientinnen und Patienten konnten Huang et al. zeigen, dass die MDW in der Erkennung der Sepsis eine AUC von 0,88 (95 %-KI 0,84–0,93) erreicht. Diese Werte sind vergleichbar mit der AUC von PCT (0,82; 95 %-KI 0,76–0,88) und CRP (0,86; 95 %-KI 0,78–0,95) [59]. Für die VAP fehlen entsprechende Daten, aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit könnte der Marker aber in Zukunft in Kombination mit anderen Parametern eine größere Rolle spielen.

Die **Erythrozytenverteilungsbreite (red cell distribution width, RDW)** hat ebenso wie die MDW zuletzt Aufmerksamkeit erhalten. So konnten Li et al. in einer multivariaten Regressionsanalyse zeigen, dass eine hohe RDW bei VAP-Patienten und -patientinnen mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht (OR = 1,29, 95 %-KI 1,01–1,63, $p = 0,040$) [60].

Weitere Biomarker: Bestandteil weiterer Forschung in der Diagnose und Prognose der VAP sind das „monocyte chemoattractant protein-1“ [61], das „histidine-rich glycoprotein“ [39], das „endothelial cell-specific molecule 1“, das „Clara cell protein“ [62], das „serum β -d-glucan“ [63] und der „soluble urokinase plasminogen activator receptor“ [64].

Ausatemkondensat

Unter dem Einfluss einer pulmonalen Entzündungsreaktion kommt es zu einer gesteigerten Synthese von **Stickstoffmonoxid (NO)** in den Alveolarmakro-

phagen, Neutrophilen und Epithelzellen der Atemwege. Zugleich steigt die Freisetzung von **8-Isoprostan** unter oxidativem Stress. Beide können im Ausatemkondensat gemessen werden und zeigen sich unter anderem bei Asthma, bei COPD-Patientinnen und -Patienten sowie beim ARDS erhöht [65]. In Kombination mit dem „Clinical Pulmonary Infection Score“ (CPIS) weisen sie am 5. bis 6. Tag nach Intubation einen hohen Vorhersagewert für die VAP mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 87,5 % (AUC 0,914) auf [66].

Zugleich können in der Ausatemluft volatile organische Komponenten (VOCs) Bakterienstämme zugeordnet werden und über eine elektronische Nase mit nachgeschalteter Sensor-Array-Technik eine Infektion nachweisen. Da hierbei die Diversität der Metaboliten sehr hoch ist, kommen Machine-Learning-Modelle zum Einsatz, welche bisher eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 83 % ermöglichen [67].

Scoring-Systeme

Analog zu den Cut-off-Werten der Biomarker finden sich im Bereich der Scoring-Systeme Werte, die eine VAP wahrscheinlich machen und somit therapie relevant sein können.

Pugin et al. führten 1991 einen Score ein, der auf sechs Variablen basiert: Fieber, Leukozytose, Sekret, Oxygenierungsindex, röntgenologische Infiltrate sowie Keimnachweise in der Gramfärbung. Dieser „Clinical Pulmonary Infection Score“ (CPIS) ist ein weit verbreiteter Score, weist jedoch im Wesentlichen zwei Schwächen auf. Zum einen bedarf er eines Keimnachweises, der zu Beginn in der Regel nicht verfügbar ist. Zum anderen ist er stark von der röntgenologischen Diagnostik abhängig, die entsprechende Ungenauigkeiten aufweist [68,69]. Aus diesem Grund und aufgrund seiner geringen Spezifität (AUC 0,55–0,74) ist der CPIS für die Therapieentscheidung nur bedingt geeignet [70,71]. Der Versuch, ihn für die Therapiesteuerung (frühzeitige Beendigung der antibiotischen Therapie) zu nutzen, scheiterte ebenso an der unzureichenden Spezifität [72].

Ein weiterer, neuerer Score ist der „lung ultrasound and pentraxin-3 pulmonary infection score“ (LUPPIS). Er kombiniert das Pentraxin-3 mit der Lungen-sonographie. In einer prospektiven Studie mit 78 Patientinnen und Patienten zeigte der LUPPIS-Score im Vergleich zum traditionellen CPIS eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit. Der LUPPIS-Score erreichte für die VAP eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 87,7 %, während der CPIS im gleichen Kollektiv nur eine Sensitivität von 40,1 % und eine Spezifität von 84,5 % erzielte [24].

2014 wurde in einer Pilotstudie der „chest echography and procalcitonin pulmonary infection score“ (CEPPIS) eingeführt. Dieser ersetzte auf Basis des CPIS das Röntgenbild durch die Lungen-sonographie und die Leukozytenzahl durch Procalcitonin. In dieser Studie erreichte der CEPPIS für die VAP eine Sensitivität von 81,3 % und eine Spezifität von 85,5 % (AUC 0,865) [73] (Tab. 2).

Ähnliche Werte erzielte der „ventilator-associated pneumonia lung ultrasound

score“ (VPLUS), der unter Ergänzung der Gramfärbung (VPLUS-EAgram) eine AUC von 0,83 erreichte [74].

Modelle des Maschinellen Lernens

Regressionsmodelle zur Prädiktion der VAP wurden von Zahar et al. bereits 2009 beschrieben. Unter Hinzunahme des SOFA-Score, der Beatmungsdauer, der Antibiotikatherapie sowie der parenteralen Ernährung erreichten sie bereits eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität (AUC 0,848; 95 %-KI 0,78–0,91) [75].

Als Weiterentwicklung der Regressions-analytik kann maschinelles Lernen (ML) als Teilgebiet der künstlichen Intelligenz (KI) verstanden werden.

Sie wird uns in der Zukunft gerade in Fragen der Prädiktion und Unterscheidung von Krankheiten unterstützen. Bezogen auf die VAP wurde der KI bereits eine hohe Sensitivität und Spezifität zugeschrieben (72 % bzw. 90 % (95 %-KI 0,45–0,83 bzw. 0,85–0,93) [76]. In der Vorhersage 24 h vor Auftreten der VAP zeigte das XGBoost-Modell mit einer Sensitivität und Spezifität von 67 % die höchste Genauigkeit [77].

Zugleich ist hervorzuheben, dass insbesondere die moderneren diagnostischen Verfahren nicht ohne KI auskommen. Immer dort, wo große Datenmengen zu verarbeiten sind, hat KI schon heute Einzug genommen. So werden die Volatilen organischen Komponenten durch eine KI bestimmten Bakterienstämmen zugeordnet [67]. Auch die Nanopore-Sequenzierung bedarf einer KI, um die Gensequenzen einem Bakterienstamm zuzuordnen [31]. Da es sich hier aber eher um Zukunftstechnologien handelt, stellt sich die Frage, wie weit diese Technologien entwickelt sind und ob diese KI-Anwendungen bereits in der klinischen Routine angewendet werden können. Um dies zu evaluieren, wird der „Technology Readiness Level“ (TRL) verwendet. Der Technologie-Reifegrad ist eine Skala zur Bewertung des Entwicklungsstatus einer neuen Technologie bezogen auf ihre Anwendbarkeit. Er wurde von der NASA entwickelt und beschreibt in der Stufe 1 die Grundlagenforschung bis hin zu Stufe 9, die den Systemtest und den Start einer Rakete umfasst. Bezogen auf die VAP wurden hierzu 10 Modelle zur Diagnose der VAP untersucht und festgestellt, dass keine der untersuchten Modelle über die Stufe 4 des TLRs hinausgekommen war [76].

Fazit für die aktuelle Praxis

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass es auch heute kein einzelnes Verfahren gibt, das eine VAP zuverlässig diagnostizieren kann. Insbesondere ist die Datenlage für die Röntgendiagnostik, die in der Definition der VAP einen Grundbaustein darstellt, besonders ungünstig. Eine vielversprechende Alternative stellt die Lungen-sonographie dar, die in Verbindung mit klinischen Parametern eine hohe Verlässlichkeit aufweist und gegebenenfalls durch eine CT-Bildgebung ergänzt werden kann.

Die Lungen-sonographie ist nahezu überall und rund um die Uhr verfügbar, während andere Verfahren, insbesondere in kleineren Einrichtungen, nicht kontinuierlich verfügbar sind.

Tabelle 2

Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS).

Punktebereich	Temp. (°C)	PCT (ng/ml)	Tracheal-sekret	PaO ₂ /FiO ₂	Infiltrate im POCUS	Quantitative Kultur aus Tracheal-sekret
≥ 36,0 und < 38,4	0					
≥ 38,5 und < 38,9	1					
≥ 39,0 oder < 36,0	2					
< 0,5		0				
≥ 0,5 und < 1,0		1				
≥ 1,0		2				
Nichtpurulent			0			
Purulent			2			
> 240 oder ARDS				0		
≤ 240				2		
Nein					0	
Ja					2	
≤ 10 ⁴ CFU*/ml						0
> 10 ⁴ CFU*/ml						2

CFU/ml: koloniebildende Einheit (colony forming unit); **PCT:** Procalcitonin; **PaO₂/FiO₂:** Horowitz-Quotient; **POCUS:** Point-of-Care-Ultraschall; **ARDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome.

In der mikrobiologischen Diagnostik besitzt die bronchoskopische Probengewinnung (geschützte Bürste oder bronchoalveoläre Lavage) einen hohen Stellenwert, ebenso wie die Bakterienkultur als Grundlage der Resistenztestung. Als Brückenverfahren hat die Multiplex-PCR bereits eine recht große Verbreitung gefunden, jedoch ist ihr Vorteil der zeitnahen Ergebnisse bei Fremdversand eingeschränkt.

Biomarker haben in unserem klinischen Alltag eine hohe Präsenz. Ihr klinischer Wert hängt jedoch stark von ihrer Reaktionszeit und dem Ausmaß ihres Anstiegs und damit unserer Wahrnehmbarkeit ab. Zugleich spielt die Erfahrung in der Interpretation des jeweiligen Markers eine entscheidende Rolle. Die Entscheidung für oder gegen einen Marker, möglicherweise auch für innovative Marker, ist häufig von deren Kosten abhängig.

Zusammenfassend basiert die aktuelle Diagnostik der VAP auf vier Säulen: 1. der klinischen Beurteilung, 2. der Bildgebung, 3. der mikrobiologischen Befundung und 4. den Biomarkern (Abb. 3).

Ausblick

Die KI wird in der Zukunft eine Sonderstellung einnehmen und sich in nahezu allen Bereichen der Diagnostik der VAP wiederfinden:

In der mikrobiologischen Diagnostik wird sie insbesondere bei bettseitigen Verfahren wie der Nanopore-Sequenzierung aber auch in der schnellen Differenzierung eine wichtige Rolle spielen. Ebenso wird sie die Untersuchung von Ausatemkondensaten auf volatile organische Komponenten unterstützen.

In der Bildgebung hat die KI bereits Einzug in die Befundung gefunden. Ähnliche Entwicklungen im Bereich der Ultraschalldiagnostik, speziell in Bezug auf die VAP, stehen noch aus.

Im Zusammenhang mit Biomarkern bietet die KI den Vorteil, Veränderungen in Kombination mit anderen Faktoren als relevant zu erkennen – möglicherweise schneller, als es uns bisher möglich ist. Dadurch integriert sie, ähnlich wie der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin, unterschiedlich dokumentierte und definierte Parameter und erzielt so

eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnose und Vorhersage der VAP.

Allerdings hat die KI derzeit nur Zugang zu den zuvor definierten digitalen Daten. Der Arzt bzw. die Ärztin hingegen kann auch nichtdigitale, aber klinisch relevante Informationen einbeziehen, wie beispielsweise das Hautkolorit, die Atemmechanik, Heiserkeit, Anamnese oder Gebrechlichkeit, um das komplexe Geschehen einer VAP besser zu beurteilen.

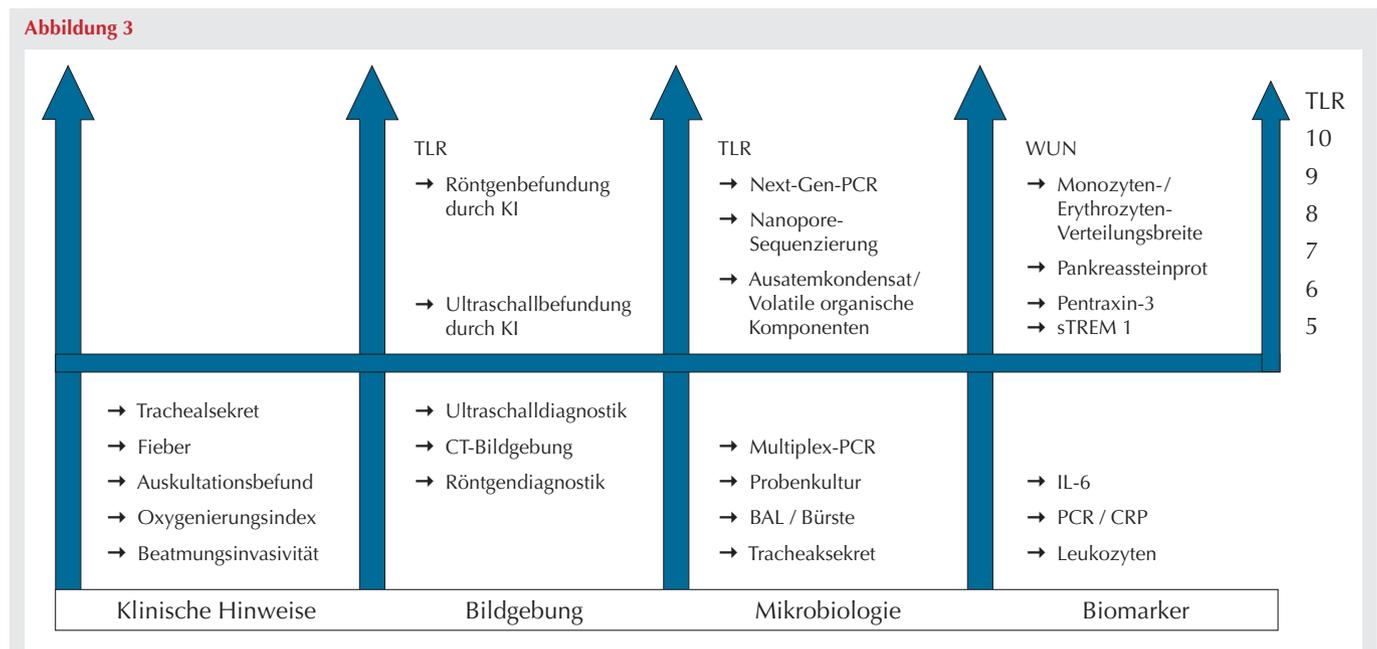
Bereits 1951 veröffentlichten Fitt et al. [78] die sogenannte „Fitt’s List“, die spezifische Attribute des Menschen und der Maschine einander gegenüberstellte und je nach Aufgabenbereich die Überlegenheit des einen oder anderen hervorhob.

In der Zukunft bleibt abzuwarten, ob die KI tatsächlich in der Lage sein wird, die Diagnose einer VAP eigenständig zu stellen oder ob sie lediglich als zusätzliche Unterstützung für die ärztliche Entscheidungsfindung dient.

Literatur

1. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT,

Abbildung 3



Säulen der VAP.

TLR: Technologie-Reifegrad (Technology Readiness Level); **KI:** Künstliche Intelligenz; **WUN:** weitere Untersuchungen notwendig; **PCR:** Polymerase-Kettenreaktion; **BAL:** Bronchoalveoläre Lavage; **CRP:** C-reaktives Protein.

- et al: Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665–671
2. Wu VKS, Fong C, Walters AM, Lele AV: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes Related to Ventilator-Associated Events in Neurocritically Ill Patients. *Neurocrit Care* 2020;33:499–507
 3. Ider BE, Baatar O, Rosenthal VD, Khuderchuluun C, Baasanjav B, Donkhim C, et al: Multicenter study of device-associated infection rates in hospitals of Mongolia: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Am J Infect Control* 2016;44:327–331
 4. Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al: Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern Med* 2013;73:2039–2046
 5. Johanson Jr WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD: Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972;77:701–706
 6. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson Jr WG: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981;80:254–258
 7. American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416
 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:e61–e111
 9. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) et al: S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. Update 2017
 10. Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP): Ventilator-Associated Event (VAE). Version 2024
 11. Timsit JF, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B: Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Res* 2017; 6:2061
 12. Battaglini D, Parodi L, Cinotti R, Asehnoune K, Taccone FS, Orengo G, et al: Ventilator-associated pneumonia in neurocritically ill patients: insights from the ENIO international prospective observational study. *Respir Res* 2023;24:146
 13. Esnault P, Nguyen C, Bordes J, D'Aranda E, Montcriol A, Contargyris C, et al: Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Incidence, Risk Factors, and Consequences in Cerebral Oxygenation and Outcome. *Neurocrit Care* 2017;27:187–198
 14. Martin-Loeches I, Póvoa P, Rodríguez A, Curcio D, Suarez D, Mira JP, et al: Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): A multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2015;3:859–868
 15. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C: Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993;103:547–553
 16. Agarwal P, Wielandner A: Nosokomiale Pneumonie aus radiologischer Sicht. *Radiologe* 2017;57:13–21
 17. Ferreira-Coimbra J, Ardanuy C, Diaz E, Leone M, De Pascale G, Póvoa P, et al: Ventilator-associated pneumonia diagnosis: a prioritization exercise based on multi-criteria decision analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:281–286
 18. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher, DA: The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992;101:458–463
 19. Dettmer S, Vogel-Claussen J: Bildgebung bei respiratorischen Infektionen. *Pneumologie (Berl)* 2021;18:256–267
 20. Winer-Muram HT, Steiner RM, Gurney JW, Shah R, Jennings SG, Arheart KL, et al: Ventilator-associated pneumonia in patients with adult respiratory distress syndrome: CT evaluation. *Radiology* 1998;208:193–199
 21. Hahn U, Pereira P, Heining A, Laniado M, Claussen CD: Stellenwert der CT bei der Diagnose der Ventilator-assoziierten Pneumonie. *RöFo* 1999;170:150–155
 22. Li Y, Zhang Z, Dai C, Dong Q, Badrigilan S: Accuracy of deep learning for automated detection of pneumonia using chest X-Ray images: A systematic review and meta-analysis. *Comput Biol Med* 2020;123:103898
 23. Zhou J, Song J, Gong S, Hu W, Wang M, Xiao A, et al: Lung Ultrasound Combined With Procalcitonin for a Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care* 2019;64:519–527
 24. Haliloglu M, Bilgili B, Bilginer H, Kasapoglu US, Sayan I, Aslan MS, et al: A new scoring system for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia: LUPPIS. *Arch Med Sci* 2020;16:1040–1048
 25. Heining A, Unertl K: Antibiotikatherapie Beatmungsassoziierte Pneumonie und multiresistente bakterielle Erreger I. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007;42:122–129
 26. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Antoun S, Nitenberg G: Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1731–1737
 27. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, et al: Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar

Original Articles

Intensive Care Medicine

- lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27:640–647
28. 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;24:366
 29. 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 Respir Med* 2022;10:877–887
 30. Chen S, Kang Y, Li D, Li Z: Diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing for the detection of pathogens in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary infections: Systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;122:867–873
 31. Pugh J: The Current State of Nanopore Sequencing. *Methods Mol Biol* 2023: 2632:3–14
 32. Boenisch S, Fae P, Drexel H, Walli AK, Fraunberger P: Are circulating levels of CRP compared to IL-6 and PCT still relevant in intensive care unit patients? 1). *Lab Med* 2013;37:1–11
 33. Schuetz P, Albrich W, Mueller B: Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;22:9:107
 34. Pelosi P, Barassi A, Severgnini P, Gomiero B, Finazzi S, Merlini G, et al: Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early ventilator-associated pneumonia in brain injury. *Chest* 2008;134:101–108
 35. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B: Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002;96:74–79
 36. Shokri M, Ghasemian R, Bayani M, Maleh PA, Kamrani M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, et al: Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score ≥ 6 . *Rom J Intern Med* 2018;56:9–14
 37. 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. *Eur Resp J* 2009;34:1364–1375
 38. Schmit X, Vincent JL: The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection* 2008;36:213–219
 39. Ding HG, Zhou HF, Diao MY, Xu Y, Pan QM, Shen XH: A novel biomarker of serum Histidine-Rich Glycoprotein (HRG) for diagnosing and predicting prognosis of ventilator-associated pneumonia (VAP): a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:7920–7927
 40. Póvoa P, Coelho L, Almeida A, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al: C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101–108
 41. Chen C, Yan M, Hu C, Lv X, Zhang H, Chen S: Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia. *Med Sci (Paris)* 2018; 24:26–32
 42. Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al: Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics – results from the BioVAP study. *J Crit Care* 2017;41:91–97
 43. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJZ, Rello J: C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166–171
 44. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T: IL-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6:a016295
 45. Rettig TCD, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van De Garde emw, Noordzij PG: Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg* 2016;263:1207–1212
 46. Zobel CM, Wenzel W, Krüger JP, Baumgarten U, Wagelöhner T, Neumann N, et al: Serum interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein at hospital admission can identify patients at low risk for severe COVID-19 progression. *Front Microbiol* 2023;14:1256210
 47. Ramírez P, Ferrer M, Gimeno R, Tormo S, Valencia M, Piñer R, et al: Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: A preliminary study. *Crit Care Med* 2009;37:1691–1695
 48. Qin Q, Liang L, Xia Y: Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: A meta-analysis. *Infect Genet Evol* 2021;96:105074
 49. Grover V, Pantelidis P, Soni N, Takata M, Shah PL, Wells AU, et al: A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study. *PLoS One* 2014;9:e109686
 50. Tan J, Huang X, Wu M, Yang B, Luo Z, Li J, et al: Value of soluble triggering receptor expression on myeloid cells-1 level of alveolar fluid in early diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a Meta-analysis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2020;32:1067–1073
 51. Oudhuis GJ, Beuving J, Bergmans D, Stobberingh EE, ten Velde G, Linssen CF, et al: Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid is not predictive for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2009;35:1265–1270
 52. Anand NJ, Zuick S, Klesney-Tait J, Kollef MH: Diagnostic implications of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in BAL fluid of patients with pulmonary infiltrates in the ICU. *Chest* 2009;135:641–647
 53. Wu CL, Lu YT, Kung YC, Lee CH, Peng MJ: Prognostic value of dynamic soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Respirology* 2011;16:487–494
 54. Lin Q, Fu F, Shen L, Zhu B: Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity. *Heart Lung* 2013;42:139–145
 55. Ye W, Huang QD, Tang TY, Qin GY: Diagnostic value of pentraxin 3 in respiratory tract infections A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19532
 56. Prazak J, Irincheeva I, Llewelyn MJ, Stolz D, García de Guadiana Romualdo L, Graf R, et al: Accuracy of pancreatic stone protein for the diagnosis of infection in hospitalized adults: a systematic review and individual patient level meta-analysis. *Cri Care* 2021;25:182
 57. Ceccato A, Campubí-Rimblas M, Bos LDJ, Povoá P, Martin-Loeches I, Forné C, et al: Evaluation of the Kinetics of Pancreatic Stone Protein as a Predictor of Ventilator-Associated Pneumonia. *Biomedicines* 2023;11:2676
 58. Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, Cancellà de Abreu M, Marin AM, Pernet J, et al: Monocyte distribution

- width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study. *Crit Care* 2021;25:227
59. Huang YH, Chen CJ, Shao SC, Li CH, Hsiao CH, Niu KY, et al: Comparison of the Diagnostic Accuracies of Monocyte Distribution Width, Procalcitonin, and C-Reactive Protein for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2023;51:e106–e114
60. Li Z, Yang L, Xu Q, Wu F: Relation between red blood cell distribution width and 30-day in-hospital mortality of patients with ventilator-associated pneumonia. *BMC Infect Dis* 2023;23:696
61. Li YT, Wang YC, Lee HL, Tsao SC, Lu MC, Yang SF: Monocyte Chemoattractant Protein-1, a Possible Biomarker of Multi-organ Failure and Mortality in Ventilator-Associated Pneumonia. *Int J Mol Sci* 2019;20:2218
62. Vanspauwen MJ, Linszen CF, Bruggeman CA, Jacobs JA, Drent M, Bergmans DC, et al: Clara cell protein in bronchoalveolar lavage fluid: a predictor of ventilator-associated pneumonia? *Crit Care* 2011;15:R14
63. Heyland D, Jiang X, Day AG, Laverdiere M: Serum β -d-glucan of critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia: preliminary observations. *J Crit Care* 2011;26:536.e1–536.e9
64. Savva A, Raftogiannis M, Baziaka F, Routsis C, Antonopoulou A, Koutoukas P, et al: Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis. *J Infect* 2011;63:344–350
65. Carpenter CT, Price PV, Christman BW: Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 1998; 114:1653–1659
66. Jin Z, Zhang W, Zhu M, Xu J, Deng G, Wang D: Assessment of ventilator-associated pneumonia by combining 8-isoprostane and nitric oxide levels in exhaled breath condensate with the clinical pulmonary infection score. *J Int Med Res* 2020;48:300060520922472
67. Chen CY, Lin WC, Yang HY: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia using electronic nose sensor array signals: solutions to improve the application of machine learning in respiratory research. *Respir Res* 2020;21:45
68. Gaudet A, Martin-Loeches I, Povoia P, Rodriguez A, Salluh J, Duhamel A: Accuracy of the clinical pulmonary infection score to differentiate ventilator-associated tracheobronchitis from ventilator-associated pneumonia. *Ann Intensive Care* 2020;10:101
69. Schurink CAM, van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, Rozenberg-Arska M, Joore HCA, Buskens E, et al: Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med* 2004; 30:217–224
70. Jung B, Embriaco N, Roux F, Forel JM, Demory D, Allardet-Servent J et al: Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Med* 2010;36:790–798
71. Zilberberg MD, Shorr AF: Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis* 2010;51:S131–S135
72. Parks NA, Magnotti LJ, Weinberg JA, Zarzaur BL, Schroepel TJ, Swanson JM, et al: Use of the clinical pulmonary infection score to guide therapy for ventilator-associated pneumonia risks antibiotic overexposure in patients with trauma. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:52–58
73. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, Biagioli T, Caldini AL, Peris A: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest* 2014;146:1578–1585
74. Mongodi S, Via G, Girard M, Rouquette I, Misset B, Braschi A, et al: Lung sound for Early Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2016; 149:969–980
75. Zahar JR, Nguile-Makao M, François A, Schwebel C, Garrouste-Orgeas M, Goldgran-Toledano D, et al: Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: construction and validation of a score. *Crit Care Med* 2009;37:2545–2551
76. Frondelius T, Atkova I, Miettunen J, Rello J, Vesty G, Chew HSJ, et al: Early prediction of ventilator-associated pneumonia with machine learning models: A systematic review and meta-analysis of prediction model performance. *Eur J Intern Med* 2024;121:76–87
77. Samadani A, Wang T, van Zon K, Celi LA: VAP risk index: Early prediction and hospital phenotyping of ventilator-associated pneumonia using machine learning. *Artif Intell Med* 2023;146:102715
78. Fitts PM (Ed.): *Human engineering for an effective air navigation and traffic control system*. National Research Council, Washington, DC. 1951.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Tobias Bexten, MHBA**

Klinik für Interdisziplinäre Intensiv-
medizin und Intermediate Care
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken
Wiesbaden

Ludwig-Erhard-Straße 90
65199 Wiesbaden, Deutschland

Tel.: 0611 43-0

Fax: 0611 43-2952

E-Mail:

Tobias.Bexten@helios-gesundheit.de

ORCID-ID: 0009-0002-5113-4589