

## » Nosokomiale Pneumonie: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

### Zusammenfassung

Die initiale antimikrobielle Therapie der nosokomialen Pneumonie erfolgt kalkuliert anhand einer Zuordnung des Patienten zu einer definierten Risikogruppe mit charakteristischem Erregerspektrum. Grundkriterien der Risikoeinschätzung umfassen: 1) Spontanatmung versus Beatmung; 2) Zeitpunkt des Auftretens (früh versus spät erworbene Pneumonie); 3) zusätzliche Risikofaktoren (Dauer der vorbestehenden antimikrobiellen Therapie; ZNS-Trauma oder Koma, strukturelle pulmonale Komorbidität, iatrogene Immunsuppression, gesicherte Aspiration). Während früh einsetzende Pneumonien mit Aminopenicillin/ $\beta$ -Laktamase-Hemmer oder Cephalosporinen der 2. Generation ausreichend behandelt sind, ergibt sich für spät einsetzende Pneumonien die Notwendigkeit einer breiteren Kombinationstherapie aus Antipseudomonas-Penicillin oder -Cephalosporin oder Carbapenem plus Ciprofloxacin oder Aminoglykosid. Bei spontan atmenden Patienten mit spät einsetzender und leichter bis mittelschwerer Pneumonie ist eine Monotherapie mit einem Chinolon oder einem Cephalosporin der 3. Generation ausreichend. Im Falle des Vorliegens einer der definierten Risikofaktoren wird die antimikrobielle Therapie entsprechend des zu erwartenden Erregerspektrums modifiziert. Eine adäquate Dosierung entsprechend Körpergewicht und Nierenfunktion (sowie bei isoliertem mutmaßlichen Erreger entsprechend MHC) ist für den Therapieerfolg essenziell. Strategien zur Limitierung der Selektion von multiresistenten Keimen umfassen den zurückhaltenden und gezielten Einsatz antimikrobieller Substanzen auf der Intensivstation sowie Konzepte eines zyklischen Einsatzes verschiedener Regime mit differenten Wirkspektren.

In der Prävention der nosokomialen Pneumonie sind folgende Maßnahmen wissenschaftlich gesichert und werden generell empfohlen: 1) Händedesinfektion und besondere Hygiene einschließlich Strategien zur Isolation von Patienten; 2) Oberkörperhochlagerung; 3) Beatmungssystemwechsel einmal pro Woche; 4) Vermeidung von Relaxantien. Für die orotracheale anstelle der nasotrachealen Intubation sprechen empirische Daten und theoretische Überlegungen.

S. Ewig (Bonn), federführend, K. Dalhoff (Lübeck), J. Lorenz (Lüdenscheid), T. Schaberg (Rotenburg), T. Welte (Magdeburg), H. Wilkens (Homburg)

### Einleitung

Die wissenschaftliche Grundlage für Empfehlungen zur initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie der nosokomialen Pneumonie ist schmal. Es liegen nur wenige empirische Daten zum Vergleich verschiedener antimikrobieller Therapieregime und zur Differenzialindikation in unterschiedlichen klinischen Situationen vor. Der Einsatzbereich einer Monotherapie versus Kombinationstherapie ist ebenso nur ungenügend abgesichert wie die Frage der optimalen Kombinationspartner.

Allerdings herrscht in der Praxis eine weitgehende Übereinstimmung im Hinblick auf die Indikation und Gestaltung der antimikrobiellen Therapiestrategien vor, so dass regionale Unterschiede im wesentlichen auf beobachteten Unterschieden in der Erregerepidemiologie und dem differierenden Resistenzmuster von Erregern gegenüber antimikrobiellen Substanzen beruhen.

Bisherige Empfehlungen zur Therapie der nosokomialen Pneumonie haben somit im wesentlichen Expertenmeinungen zur Grundlage. Auch die hier vorgestellten Empfehlungen beruhen zu einem erheblichen Teil auf theoretischen Überlegungen und klinischer Erfahrung. Dessen ungeachtet soll der Versuch gemacht werden, durch Bezug auf die wenigen, strengen wissenschaftlichen Maßstäben standhaltenden Studien die Grundlage dieser Empfehlungen so objektiv wie möglich zu halten.

Da viele Maßnahmen in der Prophylaxe der nosokomialen Pneumonie ebenfalls nicht gesichert sind, werden in den vorliegenden Empfehlungen in Anlehnung an diejenigen der Centers for Disease Control (CDC) die jeweiligen Maßnahmen nach dem Grad ihrer wissenschaftlichen Absicherung gewichtet, so dass erkennbar wird, welche Maßnahmen gesichert und welche noch Gegenstand zukünftiger wissenschaftlicher Untersuchungen sind.

### Keimspektrum und prognostische Faktoren

Das Keimspektrum der nosokomialen Pneumonie ist breit. Häufigste Erreger sind grampositive Keime (*Streptococcus pneumoniae*, oxacillin-sensible *Staphylococcus aureus*), *Haemophilus influenzae*, gramnegative *Enterobacteriaceae* (am häufigsten *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp.) sowie potentiell multiresistente grampositive und gramnegative Keime (methicillin- bzw. oxacillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Pseudo-

monas aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas spp.) [1].

Unter einer Therapie mit Cephalosporinen und Chinolonen kann es zur Selektion von Enterococcus spp. kommen. Enterococcus spp. sind nach jetziger Datenlage keine Pneumonie-Erreger und bedürfen daher keiner entsprechenden Therapie. Ebenso kommt es unter antimikrobieller Therapie häufig zur tracheobronchialen Kolonisation mit Candida spp., diese stellen jedoch auch nur im Ausnahmefall Pneumonie-Erreger dar.

Der prozentuale Anteil der einzelnen Erreger variiert von Krankenhaus zu Krankenhaus (bzw. zwischen den entsprechenden Intensivstationen). Diese Variationen reflektieren in der Regel das jeweilige Patientengut bzw. die zurückliegenden antimikrobiellen Therapiestrategien.

Die Letalität von Patienten mit nosokomialer Pneumonie liegt bei 30–50%. Eine Reihe von prognostischen Faktoren ist gesichert. Diese umfassen: höheres Lebensalter, schwere Grunderkrankung, beidseitige Infiltrate, Dauer der Intubation und Beatmung, Organversagen und Vorliegen eines septischen Schocks [2–7]. Darüber hinaus sind Infektionen mit potenziell multiresistenten Keimen wie Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter spp. sowie MRSA unabhängig mit einem ungünstigen Ausgang assoziiert [5,8,9].

### Grundkonzept der kalkulierten antimikrobiellen Therapie

Die Prognose einer nosokomialen Pneumonie kann durch eine adäquate antimikrobielle Therapie verbessert werden [2,3]. Andererseits muss die initiale antimikrobielle Therapie prak-

tisch immer in Unkenntnis der zugrundeliegenden Erreger angesetzt werden. Zur Definition adäquater kalkulierter antimikrobieller Therapieregime ist die Klassifikation der Patienten anhand der wesentlichen Risikofaktoren für bestimmte Erregerspektren von grundlegender Bedeutung (Abb. 1).

### Grundkriterien für die kalkulierte antimikrobielle Therapie

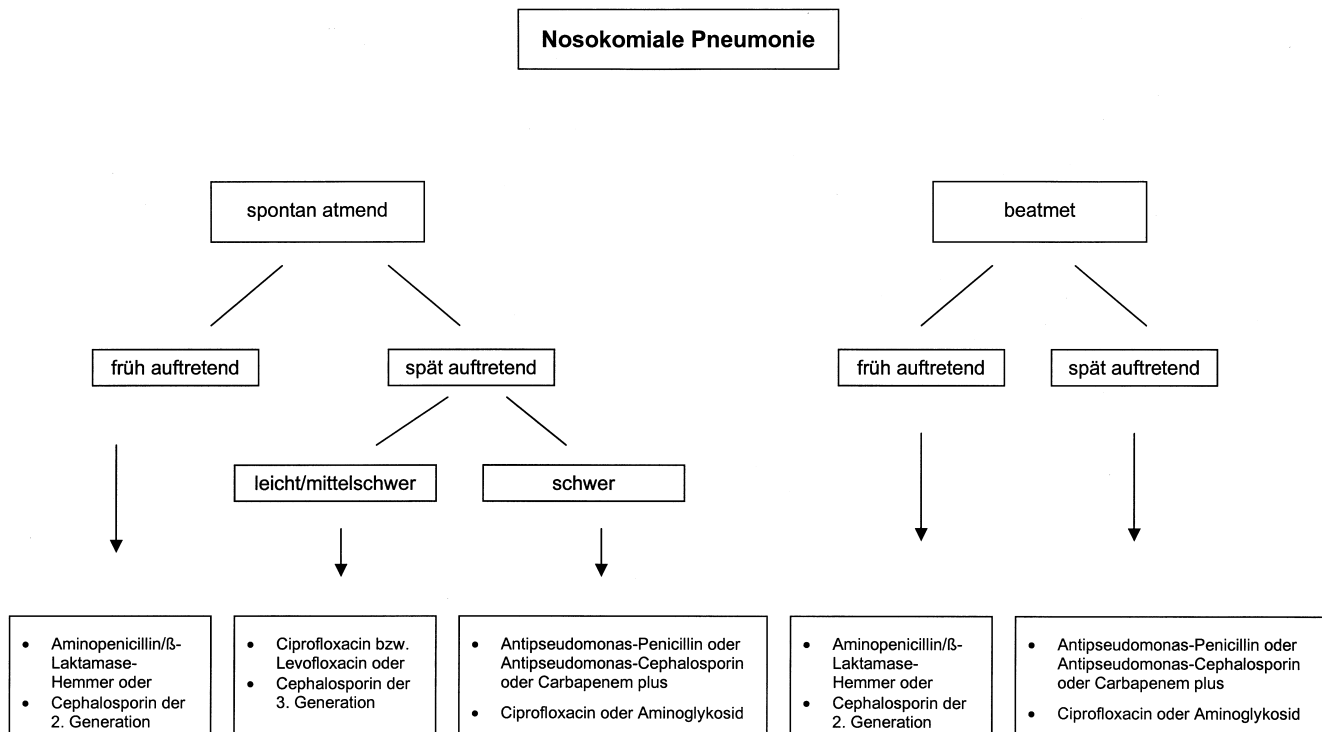
Die zwei grundlegenden Determinanten für bestimmte Erregerspektren umfassen:

1. Pneumonie des spontan atmenden oder des intubierten Patienten [10];

Die Unterschiede zwischen diesen beiden Patientengruppen sind nicht gut untersucht; andererseits sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass bei spontan atmenden Patienten weniger häufig multiresistente Keime eine Rolle spielen, vielmehr gramnegative Enterobacteriaceae (GNEB) zusammen mit Staphylococcus aureus und Streptococcus pneumoniae führend sind.

2. Zeitpunkt der Entstehung der Pneumonie (früh versus spät) [11–14];

Das Keimspektrum der früh auftretenden Pneumonie (bis zum 4. Tag nach stationärer Aufnahme) entspricht weitgehend dem der endogenen Flora der oberen Luftwege, die bereits vor der Hospitalisation den Respirationstrakt des Patienten besiedelt hat, also Streptococcus pneumoniae, sensible Staphylococcus aureus und Haemophilus influenzae. Weniger häufig finden sich auch (meist sensible) gramnegative Enterobacteriaceae (GNEB). Bei der spät auftretenden Pneumonie ( $\geq 5$  Tage nach stationärer Aufnahme) müssen die typischen nosokomialen Keime wie gramnegative Enterobacteriaceae (am häufigsten Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp. Serratia spp.,



**Abb. 1** Algorithmus der initialen kalkulierten antimikrobiellen Therapie der nosokomialen Pneumonie. Die jeweilige Therapie wird modifiziert im Falle des Vorliegens definierter Risikofaktoren (siehe Tab. 1).

Proteus spp.) sowie potenziell multiresistente grampositive und gramnegative Keime (MRSA, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas spp.) in Betracht gezogen werden.

Die Empfehlungen der ATS führen demgegenüber neben den Kriterien der früh/spät auftretenden Pneumonie als zweites Kriterium den Schweregrad einer Pneumonie als Determinante auf [15]. Dabei werden schwere Pneumonien definiert als Vorliegen von Kriterien der akuten respiratorischen Insuffizienz, der hämodynamischen Instabilität sowie der radiologischen Pneumonie-Ausbreitung, aber auch einfach die Notwendigkeit der Aufnahme auf der Intensivstation. Das Kriterium des Schweregrads führt jedoch gegenüber den anderen beiden Kriterien keine wesentliche Differenzierung hinzu. Früh auftretende Pneumonien werden nach diesen Empfehlungen auch dann, wenn sie bei Patienten auf der Intensivstation entstehen (also schwergradig sind), wie leicht- bis mittelschwere Pneumonien behandelt, andererseits entstehen spät auftretende Pneumonien mehrheitlich bei Patienten auf der Intensivstation (sind also definitionsgemäß schwergradig) sowie bei Patienten mit langdauernder antimikrobieller Therapie. Die Aufnahme auf der Intensivstation diskriminiert wahrscheinlich weniger gut das zu erwartende Keimspektrum als das Vorliegen einer Intubation und Beatmung.

3. Weitere gesicherte Risikofaktoren, die im Einzelfall das grundlegende Erregerspektrum modifizieren können, umfassen:

- a) Dauer einer vorbestehenden antimikrobiellen Therapie in beliebiger Indikation (> 3–7 Tage) [14,16–18]. Bei langdauernder antimikrobieller Vorbehandlung ist vor allem mit potenziell multiresistenten grampositiven und gramnegativen Keimen (MRSA, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas spp.) zu rechnen.
- b) ein ZNS-Trauma oder Koma (häufiges Vorkommen von Staphylococcus aureus, aber auch Haemophilus influenzae und Streptococcus pneumoniae; hier ist je nach Kleinraum-Epidemiologie auch an oxacillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme zu denken) [13,14,19].
- c) eine strukturelle pulmonale Komorbidität, insbesondere fortgeschrittene COPD und Bronchiektasien (ein starker Risikofaktor für das Vorliegen von Pseudomonas aeruginosa) [20].
- d) eine iatrogene Immunsuppression durch Kortikosteroide (hier sind Aspergillus spp. [21] sowie Legionella spp. [22] zusätzlich in Betracht zu ziehen), sowie
- e) eine gesicherte Aspiration (meist aerob/anaerobe Mischflora mit überwiegend gramnegativen Keimen) [23].

Die Kriterien für eine kalkulierte antimikrobielle Therapie und ihre Rationale finden sich in Tab. 1 zusammengefasst.

Entsprechend diesen Kriterien lassen sich vier unterschiedliche Patientenpopulationen definieren, d. h. Patienten mit:

1. Pneumonie, spontan atmend, früh einsetzend
2. Pneumonie, spontan atmend, spät einsetzend
3. Pneumonie, intubiert, beatmet, früh einsetzend
4. Pneumonie, intubiert, beatmet, spät einsetzend.

In allen Gruppen ist die antimikrobielle Therapie bei vorliegenden Risikofaktoren zu modifizieren.

**Tab. 1** Grundkriterien für eine kalkulierte antimikrobielle Therapie und ihre Rationale

Kriterien	Rationale
<b>Grundkriterien</b>	
spontan atmend oder beatmet	spontan atmend: geringes Risiko resistenter Erreger beatmet: Risiko abhängig vom Zeitpunkt der Entstehung
Zeitpunkt der Entstehung	früh (bis zum 4. Tage): ambulant erworbene Keime und/oder unkomplizierte (gramnegative) nosokomiale Keime spät (ab 5. Tag): zusätzlich potenziell multiresistente Keime
modifizierende Risikofaktoren	
vorbestehende antimikrobielle Therapie > 3–7 Tage	unkomplizierte (gramnegative) nosokomiale Keime und/oder potenziell multiresistente Keime
ZNS-Trauma oder Koma	Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae
fortgeschrittene COPD und Bronchiektasien	Pseudomonas aeruginosa
iatrogene Immunsuppression durch Steroide	Aspergillus spp. Legionella spp.
Aspiration	aerob/anaerobe (gramnegative) Mischflora

Zusätzlich zu diesen zentralen Kriterien sind bei der konkreten Auswahl der antimikrobiellen Substanzen folgende Einflussgrößen zu beachten: möglicher Effekt einer Kombinationstherapie, adäquate Dosierung, pharmakodynamische Gesichtspunkte, Penetration ins Lungengewebe sowie klinikspezifische Kleinraum-Epidemiologie nosokomialer respiratorischer Infektionen.

#### Mono- versus Kombinationstherapie

Patienten mit früh einsetzender Pneumonie ohne Risikofaktoren können unabhängig vom Schweregrad der Pneumonie mit einer Monotherapie behandelt werden, da nicht mit potenziell resistenten Erregern gerechnet werden muss. Dagegen muss bei Patienten mit spät einsetzender Pneumonie, die ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen von multiresistenten Erregern aufweisen, eine Kombinationstherapie erwogen werden. Die Überlegenheit der Kombinationstherapie bei Pneumonien mit multiresistenten Erregern sowohl hinsichtlich des Überlebens, der Erreger-Eradikation als auch der Resistenzentwicklung unter Therapie (vor allem gegenüber Pseudomonas spp.) ist jedoch nicht gesichert. Zumindest zwei Substanzen wurden als gleichwertig gegenüber einer Kombinationstherapie gefunden: Imipenem gegenüber Imipenem/Netilmicin [24], Ceftazidim gegenüber Ceftriaxon/Tobramycin [25]. Eine Studie fand sogar eine Überlegenheit der Monotherapie mit Meropenem gegenüber Ceftazidim/Tobramycin [26]. Für eine Kombinationstherapie spricht dennoch ein Synergismus (verbesserte Bakterizidie) zweier antimikrobieller Substanzen. Ein solcher Synergismus ist beschrieben für

Penicilline/Cephalosporine und Aminoglykoside, nicht jedoch für Aminoglykoside und Chinolone.

In der Kombinationstherapie sind zwei Strategien denkbar:

1. Eskalations-Strategie  
Bei dieser wird mit einer Monotherapie begonnen und erst für den Fall des Nachweises eines multiresistenten Erregers eine Kombinationstherapie eingesetzt.
2. Deeskalations-Strategie  
Diese ist umgekehrt charakterisiert durch den Beginn mit einer Kombinationstherapie, die bei Nachweis eines nicht multiresistenten Erregers auf eine Monotherapie reduziert wird.

Für die Eskalations-Strategie spricht, dass der Großteil der Erreger durch eine einfache, kostengünstigere Therapie behandelt werden kann, ohne eine Selektion von Resistenzen durch „Übertherapie“ zu riskieren. Außerdem ist es praktisch einfacher, eine Therapie zu erweitern als eine Kombinationstherapie zu reduzieren. Andererseits zeigt eine Studie, dass eine primär inadäquate antimikrobielle Therapie auch nach Korrektur nicht mehr die Ergebnisse einer primär adäquaten antimikrobiellen Therapie erreichen kann [27]. Die Wahl der Strategie hängt somit von der Prävalenz multiresistenter Erreger im jeweiligen Setting (Station/Krankenhaus/Risiko-konstellation) ab. Ist diese niedrig (z.B. <10%), kann die erstgenannte Strategie zum Einsatz kommen, da ein niedriges Risiko für ein Therapieversagen besteht. Ist diese hoch (z.B.  $\geq 10\%$ ) oder unbekannt, oder bestehen Hinweise auf ein gehäuftes Therapieversagen, sollte der Deeskalation der Vorzug gegeben werden.

#### Adäquate Dosierung

Adäquate Dosierung ist eine wesentliche Voraussetzung einer erfolgreichen Therapie, suboptimale Dosierungen stellen einen Hauptfaktor der Resistenzentwicklung unter antimikrobieller Therapie dar [28]. Solange der Erreger nicht identifiziert ist, sind hohe Dosierungen anzusetzen. Im Falle einer Erregeridentifikation ergibt sich die korrekte Dosierung aus der Berücksichtigung der renalen Ausscheidungsfunktion sowie den MHK-Werten entsprechend Resistogramm [28].

#### Pharmakodynamik

Die pharmakodynamischen Besonderheiten bestimmter Substanzen sind zu berücksichtigen. Es gelten die folgenden Zusammenhänge [29]:

1. Antimikrobielle Substanzen mit Bakterizidie oberhalb der MHK, jedoch ohne nennenswerten postantibiotischen Effekt (PAE): Bei diesen Substanzen sind häufigere, feste Dosierungsintervalle einzuhalten, um die Konzentrationen permanent oberhalb der MHK zu halten. Zu diesen gehören: Penicilline, Cephalosporine, Aztreonam
2. Antimikrobielle Substanzen mit konzentrationsabhängiger Bakterizidie und ausgeprägtem PAE: Hier sind hohe Spitzenkonzentrationen von Bedeutung. Die Dosierungsintervalle können verlängert werden. Hierzu zählen: Aminoglykoside und Chinolone.
3. Antimikrobielle Substanzen mit Bakterizidie oberhalb der MHK, jedoch mit postantibiotischem Effekt (PAE): Hier sind die Dosierungsintervalle weniger kritisch. Zu diesen gehören: Carbapeneme und Vancomycin.

#### Penetration ins Lungengewebe

Ein weiterer Aspekt, der bei der Auswahl der antimikrobiellen Therapie beachtet werden muss, ist die Penetration ins Lungengewebe. In dieser Hinsicht sind Aminoglykoside keine ideale Substanzen, da ihre Penetration lediglich 30–40% der Serumkonzentration erreicht. Auch  $\beta$ -Laktame weisen eine Penetration von <50% auf. Die besten Konzentrationen im Lungengewebe werden mit Chinolonen erzielt (über 100% der Serumkonzentration).

#### Klinikspezifische Kleinraumepidemiologie nosokomialer respiratorischer Infektionen

Die konkrete Auswahl der antimikrobiellen Substanzen erfolgt im Idealfall anhand der Keim- und Resistenzspektren der eigenen Klinik.

#### Resistenzsituation in Deutschland

*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sowie *Haemophilus influenzae* bieten derzeit in Deutschland keine Resistenzprobleme gegenüber den üblicherweise bei dieser Indikation eingesetzten Breitspektrum-Penicillinen und -Cephalosporinen. Die Rate der penicillinresistenten *Streptococcus pneumoniae*-Stämme liegt unter 5% und hochresistente Stämme sind sehr selten [30]. Auch die weltweit steigende Resistenz von *Haemophilus influenzae* gegenüber Ampicillin spielt bei uns bislang keine Rolle. Bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind dagegen Erregerresistenzen, die schwerpunktmäßig in Krankenhäusern der Maximalversorgung bei spät auftretender Pneumonie und/oder langdauernder antimikrobieller Therapie gefunden werden. Hierzu gehören MRSA, Enterobacteriaceae der *Klebsiella/Enterobacter*-Gruppe mit extended spectrum – Beta-Laktamasen (ESBL) und einige Nonfermenter wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter* spp.

#### MRSA

Während die Rate der Oxacillin-Resistenz von *Staphylococcus aureus* in den USA sowie einigen west- und südeuropäischen Staaten bei steigender Tendenz 20–50% erreicht, beträgt sie in Deutschland im Mittel 2–12% [31], wobei erhebliche Schwankungen in Abhängigkeit von lokalen Kleinerepidemien zu berücksichtigen sind. Eine ungezielte Therapie mit Glykopeptiden ist daher bei Verdacht auf Infektionen durch *Staphylococcus aureus* nicht erforderlich und wegen der damit verbundenen Selektionsgefahr auch nicht sinnvoll. Stattdessen sind die rechtzeitige Identifizierung von MRSA-Fällen und die prompte Einleitung krankenhaushygienischer Maßnahmen vordringlich, die bei konsequenter Durchführung die Ausbreitung der resistenten Stämme verhindern.

#### *Klebsiella/Enterobacter* spp. – mit ESBL

Weltweit wird über eine Zunahme nosokomialer Infektionen mit diesen Erregern berichtet, die resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation und einer Reihe weiterer Breitband-Antibiotika sind [32]. Zur epidemiologischen Situation in Deutschland liegen bislang wenig Daten vor. Multizentrische Studien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft, die Isolate verschiedener Provenienz untersuchten, zeigen im Zeitraum von

1990 bis 1995 keinen nennenswerten Anstieg der Resistenz dieser Erregergruppe gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation und Chinolonen.

#### *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas-Infektionen stellen wegen des im Einzelfall schwer kalkulierbaren Resistenzverhaltens der Erreger gegenüber den meisten Breitspektrum-Antibiotika eine Herausforderung für den Kliniker dar. Die in zahlreichen Studien gezeigte prognostische Bedeutung einer inadäquaten initialen antimikrobiellen Therapie der nosokomialen Pneumonie geht zu einem erheblichen Teil zu Lasten dieses Erregers. Primäre Resistenz liegt regional unterschiedlich in etwa 10–15% gegenüber pseudomonaswirksamen Penicillinen und Cephalosporinen, Carbapenemen und Chinolonen vor [31,33]. Bei der Auswahl der empirischen Therapie ist daher die Resistenzsituation in der eigenen Institution zu berücksichtigen, die in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Patientenkollektivs und lokaler Eigenheiten der antimikrobiellen Therapie große Unterschiede gegenüber veröffentlichten Daten aufweisen kann. Ein zweites Problem stellt die Gefahr der Resistenzentwicklung unter Therapie („sekundäre Resistenz“) dar. Diese tritt bevorzugt unter Monotherapie oder inadäquat wirksamer bzw. dosierter Kombinationstherapie auf. In einer Studie zur Monotherapie schwerer Pneumonien mit Ciprofloxacin versus Imipenem lag die Rate von Isolaten von *Pseudomonas aeruginosa* mit sekundärer Resistenz in der Imipenem-Gruppe bei 50% [34]. Diese Resistenzentwicklung ist meist nach der ersten Behandlungswoche zu beobachten.

#### *Acinetobacter spp.*

Im Gegensatz zu Enterobakterien werden diese Erreger in der Regel exogen übertragen. In einer spanischen Studie wurde *Acinetobacter spp.* in 8% der (überwiegend spät entstandenen) beatmungsassoziierten Pneumonien isoliert. Zwei Drittel der Patienten starben und in einem Viertel der Fälle lagen polymikrobielle Infektionen vor [35]. Praktisch bedeutsam ist die geringe Empfindlichkeit des Erregers gegenüber gängigen Breitspektrum-Penicillinen und -Cephalosporinen, so dass die initiale Therapie mit einem Carbapenem oder Chinolon erfolgen sollte. Gegenüber diesen letzteren Substanzen ist nach einer deutschen Studie, die positive Blutkulturen untersucht hat, mit Sensibilitätsraten von 80–85% zu rechnen [33].

#### *Stenotrophomonas maltophilia*

Dieser Erreger wird meist im Rahmen von Superinfektionen bei multimorbiden Patienten gefunden, die mit gegenüber diesen Erregern nicht wirksamen Antibiotika vorbehandelt wurden. Die Inzidenz dieser Infektion bei nosokomialer Pneumonie liegt in den meisten Studien unter 3%, eine höhere Inzidenz kann als Hinweis auf eine inadäquate antimikrobielle Therapiestrategie bewertet werden. Die Therapie erfolgt gezielt mit Cotrimoxazol, häufig sind auch Chinolone und Aminoglykoside wirksam.

### Strategien zur Limitierung von Infektionen durch multiresistente Keime

Diese umfassen zwei zentrale Punkte:

1. Die wichtigste Maßnahme zur Verhinderung der Zunahme von Pneumonien mit multiresistenten Keimen stellt der rationale Einsatz antimikrobieller Substanzen auf der Intensivstation dar. Strategien zur Umsetzung derartiger Konzepte umfassen den Einsatz definitiver diagnostischer Verfahren [36], die Etablierung und kontinuierliche Aktualisierung verbindlicher Richtlinien zur antimikrobiellen Therapie durch professionelle Berater oder interdisziplinäre Kommissionen sowie den Verzicht auf nicht indizierte oder prolongierte Antibiotika-Prophylaxen im perioperativen Bereich. Eine kurzzeitige antimikrobielle Therapie reduziert zwar das Risiko einer früh auftretenden Pneumonie, erhöht jedoch andererseits das Risiko für eine Kolonisation und die Entwicklung einer spät auftretenden Pneumonie mit gramnegativen Enterobacteriaceae und potentiell multiresistenten Keimen [14]. Der Zusammenhang zwischen einer langdauernden antimikrobiellen Therapie und der Selektion resistenter Erreger der nosokomialen Pneumonie ist durch zahlreiche Studien belegt [5, 16, 18].
2. Neuere Studien weisen zudem darauf hin, dass die einseitige Anwendung starrer antimikrobieller Therapieregime auf der Intensivstation mit einem hohen Risiko der Selektion multiresistenter Erreger einhergeht und dass Konzepte eines zyklischen Einsatzes alternativer Regime mit unterschiedlichen Wirkspektren („crop rotation“) dieses Risiko vermindern [37]. Insgesamt bestätigen diese Daten den Wert einer differenzierten, dem individuellen Risiko angepassten antimikrobiellen Therapie, welche die heute zur Verfügung stehenden Substanzgruppen (Breitspektrum-Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Chinolone) möglichst gleichmäßig zum Einsatz bringt.

### Initiale kalkulierte Therapie der nosokomialen Pneumonie des spontan atmenden Patienten ohne Risikofaktoren

Zum Keimspektrum in dieser Gruppe gibt es nur wenige Untersuchungen. Eine großangelegte Studie zeigt, dass multiresistente Keime weniger häufig zu erwarten sind [10]. Bei spät einsetzender Pneumonie überwiegen gramnegative Enterobacteriaceae. Kontrollierte Studien zur antimikrobiellen Therapie dieser Patientengruppe liegen nicht vor.

#### Substanzauswahl

Bei der früh einsetzenden Pneumonie ist ein Aminopenicillin plus  $\beta$ -Laktamase-Hemmer oder ein Cephalosporin der 2. Generation als Monotherapie ausreichend. Bei der spät einsetzenden Pneumonie ist ein Chinolon der 2. Generation (Ciprofloxacin) oder der 3. Generation (Levofloxacin) oder ein nicht-Pseudomonas wirksames Cephalosporin der 3. Generation zu bevorzugen (siehe Tab. 2). Zu den neueren Chinolonen liegen in dieser Indikation allerdings noch kaum vergleichende Untersuchungen vor.

Eine Sonderstellung nehmen wahrscheinlich spontan atmende Patienten ein, die eine spät einsetzende Pneumonie mit schwerer respiratorischer Insuffizienz oder schwerer Sepsis und Hypotension aufweisen. Diese werden im Verlauf in der Mehrzahl beatmungspflichtig. In diesen Fällen sollte,

da mit bakteriämischen Verläufen zu rechnen ist, wie bei einer spät einsetzenden Pneumonie des beatmeten Patienten behandelt werden.

Bei Vorliegen von Risikofaktoren ist die Therapie entsprechend zu modifizieren (siehe unten).

#### Praktische Durchführung

Die antimikrobielle Therapie ist parenteral zu beginnen und kann nach klinischer Besserung frühestens nach drei Tagen in eine orale Therapie umgewandelt werden. Eine Ausnahme stellen Chinolone dar, die bei kooperativen Patienten, funktionierendem gastrointestinalen Transport und guter Resorption von Anfang an oral verabreicht werden können. Die Behandlungsdauer beträgt 6–10 Tage.

#### Initiale kalkulierte Therapie der früh einsetzenden nosokomialen Pneumonie des beatmeten Patienten ohne Risikofaktoren

Entsprechend dem Keimspektrum ist ein Aminopenicillin plus  $\beta$ -Laktamasehemmer oder ein Cephalosporin der 2. Generation adäquat. Bei Allergie auf  $\beta$ -Laktame sind Chinolone angemessen.

#### Substanzauswahl

Die infrage kommenden Substanzen entsprechen denjenigen des spontan atmenden Patienten mit Pneumonie ohne Risikofaktoren (Tab. 2). Bei Vorliegen von Risikofaktoren ist die Therapie entsprechend zu modifizieren.

#### Praktische Durchführung

Die Behandlungsdauer entspricht derjenigen der Monotherapie des spontan atmenden Patienten mit Pneumonie ohne Risikofaktoren.

#### Initiale kalkulierte Therapie der spät einsetzenden nosokomialen Pneumonie des beatmeten Patienten ohne Risikofaktoren

Das Grundprinzip der antimikrobiellen Therapie der spät einsetzenden nosokomialen Pneumonie des beatmeten Patienten beruht auf der Annahme besonders pathogener und/oder besonders resistenter Erreger. Als initialer Therapieansatz ist daher ein Regime zu wählen, das die entsprechenden Erreger mit größter Wahrscheinlichkeit erfasst. Dies ist nur in Ausnahmefällen und nur bei Hochdosisapplikation mit einer Monotherapie möglich. Kombinationstherapien sind daher die Regel.

#### Substanzauswahl

Die für eine Kombinationstherapie infrage kommenden Substanzen sind in Tab. 3 zusammengefasst. Die angegebenen Erreger sollen dabei nur eine Orientierung für die kalkulierte Therapie liefern. Es sind hohe Dosierungen gewählt, die unter besonderen Umständen verringert oder (seltener) auch noch gesteigert werden können. Diese Entscheidungen hängen von der individuellen klinischen Situation ab.

Die initial verwendeten Kombinationen können aus einem Aminoglykosid (in einmal täglicher Dosierung) oder Cipro-

Substanz	Handelsname	Dosierung i. v. (Normaldosis)	Leitkeime
Aminopenicillin + $\beta$ -Laktamase-Hemmer			
Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan	3 $\times$ 1,2–2,2 g	Sa, Sp, H, GNEB
Ampicillin + Sulbactam	Unacid	3 $\times$ 1,5–3 g	Sa, Sp, H, GNEB
Cephalosporine der 2. Generation			
Cefuroxim	Zinacef Cefuroxim Lilly	3 $\times$ 1,5 g	Sa, Sp, H, GNEB
Cefamandol	Mandokef	3 $\times$ 2 g	Sa, Sp, H, GNEB
Cefotiam	Spizef	3 $\times$ 2 g	Sa, Sp, H, GNEB
Chinolon der 2. Generation			
Ciprofloxacin	Ciprobay	2 $\times$ 200–400 g	GNEB
Chinolon der 3. Generation			
Levofloxacin	Tavanic	1 $\times$ 500 mg	Sp, GNEB
Nicht-Pseudomonas wirksame Cephalosporine der 3. Generation			
Cefataxim	Claforan	3 $\times$ 2 g	GNEB
Ceftriaxon	Rocephin	1 $\times$ 1–2 g	GNEB
Cefmenoxim	Tacef	3 $\times$ 2 g	GNEB
Ceftizoxim	Ceftix	3 $\times$ 2 g	GNEB

Sa = oxacillin-sensible Staphylococcus aureus; Sp = Streptococcus pneumoniae; H = Haemophilus influenzae; GNEB = Gramnegative Enterobacteriaceae

**Tab. 2** Antimikrobielle Substanzen und Dosierung zur Therapie der nosokomialen Pneumonie des spontan atmenden Patienten sowie der früh einsetzenden Pneumonie des beatmeten Patienten ohne Risikofaktoren

Substanz	Handelsname	Dosierung i. v. (Hochdosis)	Leitkeime
Acylureidopenicillin (+ $\beta$ -Laktamasehemmer*)			
Piperacillin	Pipril	4 $\times$ 4 g	GNEB, P
Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	3 $\times$ 4 g/0,5 g	GNEB, P
Pseudomonas-wirksames Cephalosporin der 3./4. Generation			
Ceftazidim	Fortum	3 $\times$ 2 g	GNEB, P
Cefepim	Maxipim	2 $\times$ 2 g	GNEB, P
Carbapeneme			
Imipenem/Cilastatin	Zienam	4 $\times$ 1 g	GNEB, P, A
Meropenem	Meronem	4 $\times$ 1 g	GNEB, P, A
Monobactam			
Aztreonam	Azactam	3 $\times$ 2 g	GNEB, P
Aminoglykoside			
Gentamicin	Refobacin	1 $\times$ 5–7 mg/kg	GNEB, P
Tobramycin	Gernebcin	1 $\times$ 5–7 mg/kg	GNEB, P
Amikacin	Biklin	1 $\times$ 15 mg/kg	GNEB, P
Chinolone der 2. Generation			
Ciprofloxacin	Ciprobay	3 $\times$ 400 mg	GNEB, P
Glykopeptide			
Vancomycin	Vancomycin	2 $\times$ 1 g	MRSA
Teicoplanin	Targocid	Initial (2)–3 $\times$ 400 mg alle 12 Stunden, dann 1 $\times$ 400 mg/d	MRSA
Sonstige			
Cotrimoxazol	Baktrim u. a.	20/100 mg/kg/d in 4 Dosen	A

GNEB = Gram-negative Enterobacteriaceae, P = Pseudomonas spp., A = Acinetobacter spp.,  
MRSA = methicillin (oxacillin)-resistente Staphylococcus aureus, \* Freier Kombinationspartner:  
Sulbactam (Combactam)

floxacin und einem Vertreter der folgenden Substanzgruppen bestehen: Antipseudomonas-Penicillin, Antipseudomonas-Cephalosporin oder Carbapenem. Der Einsatz von Carbapenemen in der Initialtherapie ist jedoch nicht unumstritten, da es sich bei diesen Substanzen um wertvolle Reservesubstanzen handelt, die bei ungerechtfertigt häufigem Einsatz die Resistenzsituation verschärfen können und unter Umständen zur Selektion hochresistenter gramnegativer Erreger führen können.

Unter einer Monotherapie entwickeln sich Resistenzen insbesondere gegenüber Pseudomonas aeruginosa. Ob diese Rate durch eine Kombinationstherapie gesenkt werden kann, ist nicht gesichert. Die gängige Praxis einer Kombinationstherapie beruht im Wesentlichen auf einer Studie, die Mono- und Kombinationstherapie von bakteriämischen Pneumonien durch Pseudomonas aeruginosa verglichen und einen deutlichen Vorteil für die Kombinationstherapie gefunden hat (Letalität 35% bei Kombinationstherapie und 88% für Monotherapie) [38]. Zwei nachfolgende Studien haben keinen Unterschied zwischen einer Mono- und einer Kombinationstherapie (Imipenem versus Imipenem/Netilmicin und Ceftazidim versus Ceftriaxon/Tobramycin) in der Rate der Resistenzentwicklung belegen können [24,25]. Zwei weitere Arbeiten,

die Monotherapien verglichen haben, fanden keinen Unterschied zwischen Ciprofloxacin (3  $\times$  400 mg) und Imipenem-Cilastatin (3  $\times$  1 g) [34] und eine Überlegenheit von Piperacillin-Tazobactam (3  $\times$  4,5 g) gegenüber Imipenem-Cilastatin (3  $\times$  0,5 g) [39]. Alle diese Ergebnisse sind jedoch nicht umstandslos als Beleg für eine Gleichwertigkeit der Monotherapie zu interpretieren, weil die Abhängigkeit des Erfolgs des jeweiligen Regimes von Dosierung und Resistenzspektrum der Keime verallgemeinernde Schlüsse nicht zulässt. Es wird daher hier an der Kombinationstherapie festgehalten.

Die gebräuchlichste Kombination zur Therapie einer Pseudomonas aeruginosa-Infektion ist die Kombination eines entsprechend wirksamen Betalaktam-Antibiotikums mit einem Aminoglykosid, da diese Kombination vermutlich auch in vivo einen Synergismus aufweist. Eine Alternative kann die Kombination eines Antipseudomonas-Betalaktams mit Ciprofloxacin darstellen, da Ciprofloxacin sehr hohe Konzentrationen im Lungengewebe erreicht und ein anderes Toxizitätspotenzial als die Aminoglykoside aufweist. Die Kombination von zwei Antipseudomonas-Betalaktamen ist hingegen weniger empfehlenswert, da antagonistische Effekte nicht sicher auszuschließen sind.

**Tab. 3** Antimikrobielle Substanzen und Dosierung zur Kombinationstherapie der spät einsetzenden Pneumonie des beatmeten Patienten ohne Risikofaktoren

Bei Anaerobier-Infektionen muss die initiale Kombination um ein Pharmakon (Clindamycin, Metronidazol) erweitert werden, wenn die Kombinationsantibiotika allein keine gute Anaerobieraktivität aufweisen.

Aztreonam ist eine Reservesubstanz bei  $\beta$ -Laktam-Allergie. Es besteht eine mangelnde Wirksamkeit gegen grampositive Erreger und *Haemophilus influenzae*. Dies ist besonders zu beachten, wenn in Kombination mit einem Aminoglykosid behandelt wird. Cotrimoxazol ist lediglich ein empirisches Reservepharmakon für bestimmte Infektionen mit hochresistenten gramnegativen Erregern wie *Stenotrophomonas* spp. oder *Acinetobacter* spp., das nur bei entsprechendem Erregernachweis eingesetzt werden sollte und dessen In-vivo-Wirksamkeit nicht eindeutig belegt ist. Vancomycin und Teicoplanin sind Reservesubstanzen zur Behandlung von nachgewiesenen MRSA-Infektionen und dürfen keinesfalls als Standard-Kombinationspartner verwendet werden. Lediglich bei epidemiologisch sehr hochgradigem Verdacht auf eine MRSA-Infektion kann der Einsatz vor dem Erregernachweis gerechtfertigt werden.

In den kommenden Jahren muss abgewartet werden, wo der Platz der neueren Chinolone in der Therapie der schweren nosokomialen Pneumonie zu definieren ist. Bei Levofloxacin ist die schwächere Wirksamkeit gegenüber *Pseudomonas* spp. zu beachten.

#### Praktische Durchführung

Die initial verabreichte Kombinationstherapie muss in der Regel nach 2 bis 3 Tagen überprüft werden. Kann die Ätiologie der Pneumonie gesichert werden, so kann und sollte eine entsprechende Reduktion auf eine angemessene Monotherapie erfolgen. Dieses gilt jedoch nicht, wenn es sich um eine nachgewiesene *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.- oder *Acinetobacter* spp.-Infektion handelt. In diesen Fällen soll die Fortsetzung der Kombinationstherapie der Verhinderung einer raschen Resistenzselektion dienen. Bei beatmeten Patienten, die auf die Erstbehandlung nicht ansprechen, sind am ehesten Pneumonien durch *Pseudomonas aeruginosa*, oxacillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp. oder *Enterobacter* spp. zu erwarten [27,40–43].

Die Dauer der antimikrobiellen Therapie der spät einsetzenden nosokomialen Pneumonie des beatmeten Patienten kann nicht generell festgelegt werden. Einerseits kommt es bei hochresistenten gramnegativen Erregern bei zu kurzer Therapiedauer nicht selten zu Rezidiven. Aus dieser Beobachtung leitet sich die Empfehlung einer Therapiedauer von 14–21 Tagen ab. Andererseits darf insbesondere bei beatmeten Intensivpatienten der erhebliche Selektionsdruck unter einer langandauernden antimikrobiellen Therapie nicht vernachlässigt werden. Statt also eine vereinfachende Empfehlung zu geben, muss auf die sorgfältige Beobachtung der gesamten klinischen Situation einschließlich der direkten (CRP, Leukozyten) und indirekten (z.B. Beatmungssituation, Kreislaufsituation) Infektionsparameter verwiesen werden.

#### Initiale kalkulierte Therapie des Patienten mit nosokomialer Pneumonie und Risikofaktoren

Bei Vorliegen von einem der folgenden Risikofaktoren ist die Therapie wie folgt zu modifizieren (siehe auch Tab. 4):

- a) Dauer der vorbestehenden antimikrobiellen Therapie in beliebiger Indikation (> 3–7 Tage): Therapie entsprechend der spät einsetzenden Pneumonie des beatmeten Patienten
- b) ZNS-Trauma oder Koma: Therapie entsprechend der früh einsetzenden Pneumonie
- c) strukturelle pulmonale Komorbidität (fortgeschrittene COPD, Bronchiektasen): Therapie entsprechend der spät einsetzenden Pneumonie des beatmeten Patienten
- d) medikamentöse Immunsuppression: wie spät einsetzende Pneumonie, zusätzlich (in Abhängigkeit von Prävalenz der Legionellose) Wirksamkeit gegen *Legionella* spp. durch Makrolid oder Ciprofloxacin erwägen, bei Nachweis von *Aspergillus* spp. Amphotericin B (s. u.)
- e) gesicherte Aspiration: Aminopenicillin oder Acylureidopenicillin plus  $\beta$ -Laktamasehemmer; oder Cephalosporin der 3. Generation plus entweder Clindamycin oder Metronidazol als Kombinationspartner; oder Carbapenem.

#### Therapie der nosokomialen Pilz-Pneumonie

Die diagnostischen Kriterien und Indikationen zur Therapie wurden bereits im Teil „Diagnostik der nosokomialen Pneumonie“ aufgeführt (36). Eine Therapie der nosokomialen Pilz-Pneumonie ohne Erregernachweis ist nicht indiziert.

Die (sehr selten vorkommende) nosokomiale *Candida*-Pneumonie wird nach Resistogramm behandelt. *Candida albicans*-Stämme sind in der Regel empfindlich gegen Fluconazol, *Candida krusei*-Stämme sind primär resistent.

Die nosokomiale *Aspergillus*-Pneumonie wird mit Amphotericin B behandelt. Liposomales Amphotericin B wird im Falle einer Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dL) empfohlen [44]. Ein additiver Effekt der Gabe von Flucytosin ist nicht gesichert. Ebenso ist die alleinige oder zusätzliche Gabe von Itrakonazol nicht gesichert.

#### Zusammenfassung

Aus oben gesagtem ergeben sich zusammenfassend folgende Empfehlungen:

1. Die Auswahl der initialen antimikrobiellen Therapie folgt immer anhand einer Zuordnung des jeweiligen Patienten zu definierten Risikogruppen mit jeweils charakteristischem Erregerspektrum.
2. Grundkriterien der Risikoeinschätzung umfassen: a) Spontanatmung versus Beatmung; b) Zeitpunkt des Auftretens (früh versus spät erworbene Pneumonie); c) zusätzliche Risikofaktoren (Dauer der vorbestehenden antimikrobiellen Therapie; ZNS-Trauma oder Koma, strukturelle pulmonale Komorbidität, iatrogene Immunsuppression, gesicherte Aspiration).
3. Entsprechend diesen Risikogruppen und Kriterien ergeben sich vier Patientenpopulationen: a) spontan atmender Patient mit früh- bzw. spät einsetzender Pneumonie und b) intubierter und maschinell beatmeter Patient mit früh- und spät einsetzender Pneumonie.



Substanz	Handelsname	Dosierung	Applikation
1. Therapie der Legionellose			
Erythromycin	Erythrocin	4 × 1 g	i. v.
Clarithromycin	Klacid	2 × 250–500 mg	Oral
Roxithromycin	Rulid	2 × 150 mg	Oral
Azithromycin	Zithromax	1 × 500 mg, dann 1 × 250 mg über 4 Tage (Gesamtdosis 1,5 g)	Oral
2. Therapie der Aspergillose			
Amphotericin B	Amphotericin B	initiale Testdosis 1 mg 1–1,5 mg/kg/d	i. v.
Liposomales Amphotericin B	Ambisome	3–5 mg/kg/d	i. v.
Itrakonazol	Sempera	1–2 × 200 mg	Oral
3. Bisher nicht genannte Substanzen für die Therapie der Aspiration			
Clindamycin	Sobelin	3–4 × 600 mg	i. v.
Metronidazol	Clont	3 × 500 mg	i. v.

**Tab. 4** Sonstige antimikrobielle Substanzen und Dosierung zur Therapie der nosokomialen Pneumonie mit definierten Risikofaktoren

- Während früh einsetzende Pneumonien mit Aminopenicillin/β-Laktamase-Hemmer oder Cephalosporinen der 2. Generation ausreichend behandelt sind, ergibt sich für spät einsetzende Pneumonien die Notwendigkeit einer breiten Kombinationstherapie aus Antipseudomonas-Penicillin oder -Cephalosporin oder Carbapenem plus Ciprofloxacin oder Aminoglykosid. Lediglich bei spontan atmenden Patienten mit spät einsetzender und leichter bis mittelschwerer Pneumonie kann eine Monotherapie mit einem Chinolon oder einem Cephalosporin der 3. Generation ausreichend sein.
- Die Behandlung dieser Patientenpopulationen wird im Falle des Vorliegens einer der definierten Risikofaktoren entsprechend des zu erwartenden besonderen Erregerspektrums modifiziert.
- Die Therapie der (seltenen) Pilzpneumonien umfasst bei *Candida* spp. meist Fluconazol, bei *Aspergillus* spp. Amphotericin B.
- Eine adäquate Dosierung entsprechend Körpergewicht und Nierenfunktion (sowie bei isoliertem mutmaßlichen Erreger entsprechend MHC) ist für den Therapieerfolg essenziell.
- Strategien zur Limitierung der Selektion von multiresistenten Keimen umfassen a) den zurückhaltenden und gezielten Einsatz antimikrobieller Substanzen auf der Intensivstation; und b) Konzepte eines zyklischen Einsatzes verschiedener Regime mit unterschiedlichen Wirkspektren.

Der Evidenzgrad dieser Empfehlungen ist generell auf der Ebene von Expertenmeinungen zu sehen, die auf den Ergebnissen wissenschaftlich hochwertiger, aber nicht randomisierter klinischer Studien beruhen.

## Prophylaxe der nosokomialen Pneumonie

### Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Entstehen einer nosokomialen Pneumonie können aufgeteilt werden in:

- patientenassoziierte Faktoren (Alter, Grunderkrankung, Ernährungsstatus, Raucherstatus, Alkoholstatus etc.)
- endogene Infektionsquellen: Infektionen durch Erreger, die bereits bei Ankunft des Patienten im Krankenhaus oder im Verlauf des Krankenhaus-Aufenthaltes den Respirations- und/oder Gastrointestinaltrakt kolonisieren
- exogene Infektionsquellen: Infektionen, die durch Gesundheitsarbeiter (Hände von Arzt/Pflegepersonal), kolonisierte Materialien (Tubus, Beatmungssystem, Absaugkatheter, Bronchoskop), über Luft (*Aspergillus* spp.) oder kontaminiertes Wasser (*Legionella* spp.) übertragen werden.

### Präventionsmaßnahmen

#### Patientenassoziierte Risikofaktoren

Diese erhöhen signifikant das Risiko nosokomialer Infektionen, sind aber als Ziele für Präventionsmaßnahmen häufig nicht geeignet. Angemessene Kontrollmaßnahmen sind vom Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HIC-PAC) der amerikanischen Infektionskontrollbehörde (CDC) aufgestellt worden und in Tab. 5 aufgeführt.

#### Endogene Infektionsquellen

Eine Reduktion der Infektionsraten und damit von Beatmungsdauer, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Mortalität kann durch verschiedene Maßnahmen erreicht werden:

**Tab. 5** Patienteneigene Risikofaktoren und mögliche Präventionsstrategien

Risikofaktoren	Präventionsstrategie
Alter	Primärprävention von Erkrankungen
Grunderkrankung, akut/chronisch	COPD behandeln, präoperative Spirometrie, Pneumokokken-/Influenza-Schutzimpfung
Immunsuppression	Reduktion von Steroiden und anderen zytotoxischen Medikamenten
Malnutrition/Adipositas	Gewichtskontrolle
Nikotinabusus	Raucherentwöhnung/Nikotinpflaster
Alkoholabusus	Entzugsbehandlung
Drogenmissbrauch	Entzugsbehandlung, Umsetzen auf Alternativmedikamente (Methadon)
Koma	Reduktion des Aspirationsrisikos (Lagerung)
Aspiration	regelmäßiges Absaugen
Trauma	Rotationsbetten

### Einsatz nichtinvasiver Beatmung

Alternative Beatmungszugänge (nichtinvasive positive Druckbeatmung über Gesichts-/Nasenmaske, NIPPV) haben sich für Subgruppen von Patienten (kardial bedingtes Lungenödem [45], COPD [46]) als der Beatmung über Tubus überlegen erwiesen, da sie mit einer deutlich verringerten Infektionsrate und damit kürzeren Beatmungs- und Liegezeiten auf der Intensivstation einhergehen [47]. Ob nichtinvasive Verfahren über die genannten Indikationen hinaus z. B. bei Pneumonie, ARDS oder im Weaning einen Stellenwert gewinnen, bleibt abzuwarten.

### Bevorzugung einer oralen vor einer nasotrachealen Intubation

Die Intubation hat sich als bedeutendster Risikofaktor für eine nosokomiale Beatmungspneumonie erwiesen. Die nasotracheale Intubation erhöht das Risiko für Sinusitis und Pneumonie [48] und damit die Mortalität [49]. Trotz der pflegerischen Probleme im Umgang mit orotracheal intubierten Patienten sollte die orale Intubation daher favorisiert werden.

### Körperlage

Bei Oberkörperhochlagerung (30–45 Grad) konnte in szintigraphischen Untersuchungen eine erhebliche Reduktion des in die Atemwege aspirierten Materials gegenüber der Flachlagerung gezeigt werden [50,51]. In einer jüngst publizierten Untersuchung fand sich eine deutliche Reduktion der Pneumonie-Inzidenz bei Oberkörperhochlagerung [52]. Die Methode ist einfach, billig und jederzeit auszuführen, so dass sie allgemein empfohlen werden kann.

### Rotationslage

Für Rotationsbetten konnte in einer Reihe von Studien (Zusammenfassung bei [53]) eine Verringerung der Pneumonie-Rate ohne Einfluss auf Mortalität und andere wichtige Endpunkte gezeigt werden. Kosten-Nutzenanalysen stehen aus. Aufgrund des hohen Personalaufwands der Methode ist

eine generelle Empfehlung zugunsten dieser Technik nur möglich, wenn diese positiv ausfallen.

### Subglottische Sekretabsaugung

Die subglottische Sekretabsaugung hat in zwei Studien zu einer Reduktion der Pneumonie-Rate ohne Beeinflussung von Mortalität und Intensiv-Liegezeit geführt [54,55]. Die für diese Absaugung notwendigen Tuben sind teuer, die Absaugung ist personalaufwendig, die Kosten-/Nutzeffektivität ist nicht nachgewiesen. Methoden zur Verbesserung der Cuff-Druckkontrolle bzw. zur Reduktion der Keimzahl auf dem Tubus durch veränderte Tubusmaterialien sind in Entwicklung, jedoch bisher nicht evaluiert.

### Vermeidung von Relaxantien

Patienten, die tief sediert und vor allem relaxiert sind, haben vermehrt Aspirationen und eine erhöhte Rate an nosokomialen Pneumonien [56]. Augmentierte Beatmungsformen mit konstant hohen inspiratorischen und expiratorischen Drücken sind heute möglich, so dass Relaxantien bis auf Ausnahmen vermieden werden sollen.

### Enterale versus parenterale Ernährung

Der Einfluss einer enteralen Ernährung auf die Entstehung nosokomialer Beatmungspneumonien wird kontrovers diskutiert. Während in Tierversuchen eine Verminderung der Darmatrophie und der Darmpermeabilität und eine Verbesserung der immunologischen Funktion des Darms unter enteraler Ernährung gezeigt werden konnte, zeigte sich in anderen Studien eine vermehrte oropharyngeale Kolonisation [57]. Zudem könnte die nasogastrische Sonde die Inzidenz der Sinusitis erhöhen. Eine Metaanalyse [58] zeigte einen Vorteil früher enteraler gegenüber parenteraler Ernährung, was zur Empfehlung dieser Ernährungsform in den amerikanischen/europäischen Richtlinien zur ARDS-Behandlung führte [59]. Allerdings sind die untersuchten Patientenzahlen klein, und es wurden überwiegend chirurgische – postoperative – Patienten untersucht. Große Studien sind notwendig, um zu klären, wie enterale Ernährung am besten appliziert wird (welche Sonde, kontinuierliche oder intermittierende Sondenkostgabe, welche Prokinetika, welche Kontraindikationen) und welchen Einfluss eine erfolgreiche Ernährungstherapie auf die Rate nosokomialer Pneumonien hat.

### Antibiotika-Prophylaxe

Aspirationsvorgänge spielen besonders bei Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein eine Rolle. In einer Studie konnte bei Patienten mit einem strukturellen Koma gezeigt werden, dass eine prophylaktische Gabe von antimikrobiellen Substanzen (zwei Dosen Cefuroxim 1,5 g innerhalb von 12 Std. nach Intubation gegeben) zu einem signifikanten Rückgang von nosokomialen Pneumonien führt [60]. Diese Daten decken sich mit der in einer Reihe von Studien gefundenen verminderten Rate von früh einsetzenden Pneumonie bei Gabe systemischer antimikrobieller Substanzen. Die Mortalität konnte nicht positiv beeinflusst werden.

### Selektive Darmdekontamination

Positive Ergebnisse einer frühen Antibiotikagabe zeigt auch eine Metaanalyse zur selektiven Darmdekontamination (SDD) [61]. Hinsichtlich Letalität erwies sich nur die Kombination von systemischer und topischer Antibiotikagabe, nicht jedoch die alleinige topische Gabe als vorteilhaft. Die Kosteneffektivität der Kombinationsgabe wurde jüngst mit einem Einsparungspotential von \$4370 pro Fall ermittelt [62]. Unklar ist, ob der topischen Antibiotikagabe überhaupt ein Effekt zukommt oder ob alleine die systemische Gabe Vorteile bringt. Keine Studie zur SDD hat bisher die erzielten Effekte differenziert nach früh versus spät einsetzenden Pneumonien untersucht. Diese Analyse ist jedoch sowohl für die adäquate Einschätzung der erzielbaren Pneumonie-Reduktionsrate als auch der langfristigen Folgen für die mikrobielle Resistenzentwicklung von entscheidender Bedeutung.

Weitere Studien sind für eine generelle Beurteilung nötig. Zur Zeit kann weder eine selektive Darmdekontamination noch eine Kurzzeit-Antibiotikaphylaxe empfohlen werden.

### Stressulkus-Prophylaxe

Die Stressulkusprophylaxe mit H<sub>2</sub>-Antagonisten hat sich entgegen früherer Berichte nicht als Risikofaktor für eine nosokomiale Pneumonie erwiesen [63]. Neuere Präparate mit höherer Säureblockerpotenz wie Omeprazol sind bisher nicht untersucht, so dass z. Z. keine generelle Empfehlung gegeben werden kann.

### Exogene Infektionsquellen

#### Händedesinfektion

Die einfachste Methode, um eine Keimübertragung zwischen Patienten zu vermeiden und das Krankenhauspersonal zu schützen, ist die einfache Händedesinfektion. Das Händewaschen zerstört den Säureschutzmantel der Haut und begünstigt damit die Kolonisation der Hände. Obwohl aus ethischen Gründen kontrollierte Studien hinsichtlich Händedesinfektion fehlen, hat sich gezeigt, dass standardisierte Infektionskontrollmaßnahmen in der Lage waren, Epidemien nosokomialer Infektionen im Intensivbereich zu kontrollieren [64]. Darüber hinaus hat die CDC eine Reihe von Vorschlägen für das Vorgehen bei besonders ansteckenden Infektionen (Tab. 6) gemacht. Insbesondere kommt der Isolation von Patienten mit polyresistenten Keimen eine große Bedeutung zu, da dadurch Epidemien frühzeitig unterbrochen werden können [65]. Die Euro-Nis-Studie hat gezeigt, dass durch Einführung sogenannter „infection control practitioners“ ein Rückgang exogener Infektionen zu erzielen ist (dank besserer Überwachung und besserer Ausbildung des Personals) [66].

#### Wechsel der Beatmungsschläuche

Da sich unter Beatmungsbedingungen in den Beatmungsschläuchen potenziell pathogene Erreger nachweisen ließen, wurde in der Vergangenheit ein täglicher Wechsel der Schläuche gefordert (RKI-Richtlinie von 1985). Eine Metaanalyse der Studien zum täglichen Schlauchwechsel zeigt, dass ein seltenerer Wechsel eher mit einer niedrigeren Pneumonie-Rate und deutlich niedrigeren Kosten einhergeht [53]. Obwohl das

**Tab. 6** Isolationsstrategien entsprechend Empfehlungen der CDC (modifiziert nach [77], siehe auch Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene)

1. Standard-Maßnahmen. Empfohlen für alle Patienten
  - Händedesinfektion nach jedem Patientenkontakt und nach dem Ausziehen von Handschuhen
  - Handschuhe tragen, wenn Kontakt zu Blut oder anderen Sekreten möglich ist
  - Schutzkittel tragen, wenn die Kleider durch Körperflüssigkeiten verschmutzt werden könnten
  - Gesichtsmaske/Schutzbrille tragen, wenn Spritzer von Körperflüssigkeiten entstehen könnten
2. Maßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die durch Aerosol oder Tröpfcheninfektion übertragen werden, empfohlen zusätzlich zu den Standardmaßnahmen
  - Umkehrisolation (Schleuse)
  - Gesichtsmaske tragen
  - Patiententransporte auf das absolut notwendige Mindestmaß reduzieren
  - wenn ein Transport notwendig wird, muss der Patient eine Gesichtsmaske tragen
3. Maßnahmen zur Vorbeugung von Kontaktinfektionen, empfohlen zusätzlich zu den Standardmaßnahmen bei Patienten mit Nachweis epidemiologisch signifikanter Erreger (wie z. B. MRSA oder VRE)
  - Patient in Einzelzimmer unterbringen bzw. Patienten mit dem gleichen Erreger zusammenlegen
  - Handschuhe und Gesichtsmaske tragen
  - Handschuhe und Gesichtsmaske vor Verlassen des Zimmers werfen
  - Händedesinfektion vor Verlassen des Zimmers
  - Stethoskop und Thermometer nur für einen definierten Patienten benutzen

günstigste Wechselintervall noch nicht bekannt ist, hat sich ein einmal wöchentlicher Wechsel als sicher und kostengünstig erwiesen.

#### BeatmungsfILTER

BeatmungsfILTER (HME) haben sich als billige Alternative zu der früher benutzten aktiven Befeuchtung erwiesen, da die Inzidenz von nosokomialen Beatmungspneumonien in randomisierten Studien gleich oder sogar geringer war als bei letzterer [67]. Ob eine Verminderung der Kondensatbildung im Expirationsschenkel oder die antimikrobiellen Filtereigenschaften die positiven Ergebnisse der HME erklären lassen, ist unklar. Aktive Befeuchtung mit Beheizung des Expirationsschenkels reduziert ebenfalls die Kondensatbildung. Die antibakteriellen Filtereigenschaften sind bei hydrophobischen Filtern deutlich besser als bei hygroskopischen, die Befeuchtungsleistung ist jedoch wesentlich schlechter [68], was zu einer erhöhten Rate an Tubusverschlüssen führt [69]. Der Einsatz hygroskopischer Filter scheint generell für die Kurzzeitbeatmung empfehlenswert und bei der Langzeitbeatmung möglich. Wahrscheinlich gibt es jedoch Kontraindikationen für den Einsatz von HME wie starke Sekretbildung, tracheobronchiale Blutung, schwieriges Weaning (Filter erhöhen den expiratorischen Atemwegwiderstand [70]) und die Neugeborenenbeatmung. Eine Standardisierung der Befeuchtungsstrategien ist aus Kosten-Effektivitätsgründen anzustreben.

## Geschlossene Absaugsysteme

Die Diskonnektion des Beatmungsgerätes vom Tubus ist einer der Risikofaktoren für die exogene Keimübertragung. Geschlossene Absaugsysteme versprechen daher ähnlich wie seltener Beatmungssystemwechsel eine Verringerung der Infektionsrate. Es existieren jedoch bisher nur zwei kleine randomisierte Studien [71,72], die einen geringen Trend zu weniger Infektionen in der Gruppe mit geschlossenen Systemen zeigen. Für dieselben spricht allerdings der Trend zu einer besseren Oxygenierung [73] gegenüber einer konventionellen Absaugung. Insgesamt sind alle Studien zu diesem Thema schwer zu interpretieren, da sie ja nicht zwischen endogen und exogen entstandener Pneumonie unterscheiden können, der Vorteil der Methode jedoch nur in einer geringeren Kontamination des Personals und damit einer geringeren Rate an Cross-Infektion liegen kann. Systematische Untersuchungen der Keimkontamination des Personals unter verschiedenen Absaugstrategien fehlen. Vor allem bei Epidemien mit multiresistenten Erregern wäre hier ein Vorteil der geschlossenen Absaugung zu erwarten. Auch die Tatsache, dass geschlossene Absaugung einfacher und schneller und damit zeitsparender ist als die konventionelle Methode, ist bisher nicht in Kosten-Nutzen-Analysen eingegangen. Unklar ist ferner, wie lange geschlossene Absaugsysteme genutzt werden dürfen. In einer Vergleichsstudie wurde ein einmal wöchentlich mit einem einmal täglichen Wechselintervall verglichen, ohne Veränderungen der Pneumonie-Rate zu finden [74]. Demgegenüber konnten andere Autoren [75] einen signifikanten Anstieg der Keimbesiedlung der Katheter über die Zeit zeigen, wobei sich zwischen Systemen verschiedener Firmen auch noch erhebliche Unterschiede im Ausmaß der Besiedlung ergaben. Insgesamt haben sich geschlossene Absaugsysteme trotz der gegenüber der konventionellen Absaugung erhöhten Kosten auf vielen Intensivstationen durchgesetzt, auch ohne dass hygienische Vorteile eindeutig wissenschaftlich belegt sind.

## Vermeidung einer Kontamination der Vernebler

Vernebler werden im Zusammenhang mit Beatmung häufig eingesetzt. Die Gefahr der Pneumonie-Entstehung durch Verneblung kontaminierten Aerosols ist bekannt [76], jedoch nicht systematisch untersucht. Es scheint denkbar, dass der Ersatz von Verneblern durch Gabe von Dosieraerosolen über Aerosolport (an geschlossenen Absaugsystemen) oder über in das Beatmungssystem integrierte Inhalationskammern protektiv ist. Dies ist jedoch nicht untersucht.

## Zusammenfassung

1. Maßnahmen, die wissenschaftlich gesichert sind und generell empfohlen werden (Evidenzgrad I):  
Händedesinfektion und andere Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Strategien zur Isolation von Patienten wie in Tab. 6 aufgeführt  
Oberkörperhochlagerung  
Beatmungssystemwechsel einmal pro Woche  
Vermeidung von Relaxantien
2. Maßnahmen, für deren Vorteil empirische Daten und theoretische Überlegungen sprechen, die aber nicht als gesichert angesehen werden können, jedoch weitgehend

empfohlen werden (Evidenzgrad II):

- Orotracheale anstelle nasotrachealer Intubation
- 3. Maßnahmen, für die weitere Untersuchungen notwendig sind, um geeignete Indikationen festzulegen und zu endgültigen Aussagen zu kommen (Evidenzgrad III):  
Nichtinvasive Beatmung über Gesichtsmaske anstelle invasiver Beatmung über Tubus  
Antibiotikaphylaxe peri intubationem und selektive Darmdekontamination  
kontinuierliche Sekretabsaugung  
automatische Cuff-Druckkontrolle  
frühe enterale Ernährung  
Befeuchtung mit Hilfe hygroskopischer Filter anstelle aktiver Befeuchtung  
geschlossene Absaugsysteme statt konventioneller (offener) Absaugung  
Vermeiden von Verneblern im Beatmungssystem

## Literatur

- 1 Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Sem Respir Infect* 1996; 11: 24–31
- 2 Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318–324
- 3 Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodrigues-Roisin R. Incidence, risk, and prognostic factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523–528
- 4 Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439–444
- 5 Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866–869
- 6 Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965–1970
- 7 Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, Perin G, Charrel J, Dumon JF, Affray JP, Gouin F. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 154: 91–97
- 8 Rello J, Jubert P, Valles J, Artigas A, Rue M, Niederman MS. Evaluation of outcome in intubated patients with pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 973–978
- 9 Rello J, Rue M, Jubert P et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25: 1862–1867
- 10 Dorca J, Manresa F, Esteban L, Barreiro B, Prats E, Ariza J, Verdager R, Gudiol F. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1491–1496
- 11 Mandelli M, Mosconi P, Langer M, Cigada M. Is pneumonia developing in patients in intensive care always a typical "nosocomial" infection? *Lancet* 1986; 2: 1094–1095
- 12 Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G, ICUGIC. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13: 342–346
- 13 Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest* 1992; 102: 525–529
- 14 Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechani-

- cally ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 188–198
- 15 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults; diagnosis, assessment, initial severity, and prevention. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711–1725
  - 16 Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230–1235
  - 17 Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. *Chest* 1995; 108: 1036–1040
  - 18 Trouillet JL, Chastre J, Vugnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531–539
  - 19 Espersen F, Gabrielsen J. Pneumonia due to *Staphylococcus aureus* during mechanical ventilation. *J Infect Dis* 1981; 144: 19–23
  - 20 Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Qunitana E, Net A, Prats G. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1994; 20: 193–198
  - 21 Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Non-resolving pneumonia in steroid treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93: 29–34
  - 22 Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdaguer R, Ariza J, Manresa F. Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 625–629
  - 23 Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, Lanore JJ, Djedaini K, Weber P, Brun P, Coste F. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures. *Intensive Care Med* 1993; 19: 279–284
  - 24 Cometta A, Baumgartner JD, Lew D. 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
  - 25 Rubinstein E, Lode H, Grassi C, the antibiotic study group. Ceftazidime monotherapy versus ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired Gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1217–1228
  - 26 Sieger B, Jon Berman S, Geckler RW, Farkas SA, the Meropenem lower respiratory tract infection group. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin. *Crit Care Med* 1997; 25: 1663–1670
  - 27 Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–685
  - 28 Schentag JJ, Birmingham MC, Paladino JA, Carr JR, Hyatt JM, Forrest A, Zimmer GS, Adelman MH, Cumbo TJ. In nosocomial pneumonia, optimizing antibiotics other than aminoglycosides is a more important determinant of successful clinical outcome, and a better means of avoiding resistance. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 278–293
  - 29 Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 6–8
  - 30 Reinert RR, Queck A, Kaufhold A, Kresken M, Lütticken R. Antimicrobial resistance and type of distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Germany, 1992–1994. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1398–1401
  - 31 Kresken M, Hafner D. Prävalenz der Antibiotikaresistenz bei klinisch wichtigen Infektionserregern in Mitteleuropa. *Chemother J* 1996; 5: 225–230
  - 32 McKenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T et al. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1997; 350: 783
  - 33 Rosenthal EJK. Antibiotikaempfindlichkeit von Septikämieerregern 1991–1992. *Chemother J* 1995; 4: 67–72
  - 34 Fink M, Snyderman D, Niederman MS, Leeper jr KV, Johnson RH, Herad SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547–557
  - 35 Baraibar J, Correo H, Mariscal D, Gallego M, Valles J, Rello J. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1997; 112: 1050–1054
  - 36 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Diagnostik der nosokomialen Pneumonie. *Pneumologie* 1999; 53: 499–510
  - 37 Koloff MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1040–1048
  - 38 Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvik JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540–546
  - 39 Jaccard C, Troillet N, Harbarth S, Zanetti G, Aymon D, Schneider R, Chiolerio R, Ricou B, Romand J, Huber O, Ambrosetti P, Praz G, Lew D, Bille J, Glauser MP, Cometta A. Prospective randomized comparison of imipenem-cilastatin and piperacillin-tazobactam in nosocomial pneumonia or peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2966–2972
  - 40 Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study. *Intensive Care Med* 1996; 22: 387–394
  - 41 Koloff MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113: 412–420
  - 42 Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196–200
  - 43 Koloff MH. Antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia. How to select an appropriate drug regimen. *Chest* 1999; 115: 8–11
  - 44 Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS, for the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340: 764–771
  - 45 Hoffmann B, Welte T. The use of noninvasive pressure support ventilation for severe respiratory insufficiency due to pulmonary oedema. *Intensive Care Med* 1999; 25: 15–20
  - 46 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simmoneua G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A. Non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–822
  - 47 Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bui M, de Blasi R, Vivino G, Gasparetto A, Meduri GU. Noninvasive positive pressure ventilation vs. mechanical ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429–435

- <sup>48</sup> Holzapfel L, Chevret S, Madinier G, Ohen F, Demingeon G, Coupry A, Chaudet M. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21: 1132–1138
- <sup>49</sup> Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am Rev Respir Dis* 1994; 150: 776–783
- <sup>50</sup> Torres A, Serra-Batiles J, Ros E, Piera C, Puig de la Bellacasa J, Cobos A. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540–543
- <sup>51</sup> Orozco-Levi M, Torres A, Ferrer M, Piera C, El-Ebiary M, de la Bellacasa JP. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 152: 1387–1390
- <sup>52</sup> Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851–1858
- <sup>53</sup> Cook D, de Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1998; 279: 781–787
- <sup>54</sup> Mahul P, Auboyer C, Jospe R. Prevention of nosocomial pneumonia in intubated patients: respective role of mechanic subglottic secretions drainage and stress ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 1992; 18: 20–25
- <sup>55</sup> Valles J, Artigas A, Rello J. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179–186
- <sup>56</sup> Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Brun-Buisson C. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 433–440
- <sup>57</sup> Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW, Stobberingh EE. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 309–319
- <sup>58</sup> Moore FA, Feliciano DV, Andressy RJ, McArdle H, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, Kellum jr JM, Welling RE, Moore EE. Early enteral feeding, compared with parenteral reduces post-operative septic complications: the results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172–183
- <sup>59</sup> Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, Spragg R, Suter PM, and the Consensus Comit. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1332–1347
- <sup>60</sup> Sirvent JM, Torres A, El-Ebiary M, Castro P, Battle J, Bonet A. Protective effect of intravenously administered cefuroxime against nosocomial pneumonia in patients with structural coma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 154: 1729–1734
- <sup>61</sup> D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 316: 1275–1285
- <sup>62</sup> Sanchez Garcia M, Cambronero Galache JA, Lopez Diaz J, Cerda E, Blasco JR, Gomez Aguinaga MA. Effectiveness and cost of selective decontamination of the digestive tract in critically ill intubated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 908–916
- <sup>63</sup> Cook DJ, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *New Engl J Med* 1998; 338: 791–797
- <sup>64</sup> Go ES, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, Mosinka Snipas K, Rahal JJ. Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344: 1329–1332
- <sup>65</sup> Hartstein AI, Denny MA, Morthland VI. Control of metacillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a hospital and an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 405–411
- <sup>66</sup> Moro ML, Jepsen OB. Infection control practice in intensive care units of 14 European countries. The EURO.NIS Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22: 872–879
- <sup>67</sup> Kirton OC, De Haven B, Morgan J, Morejon O, Civetta J. A prospective, randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers. *Chest* 1997; 112: 1055–1059
- <sup>68</sup> Vandembroucke-Grauls CMJE, Teeuw KB, Ballemans K, Lavooij C, Cornelisse B, Verhoef J. Bacterial and viral removal efficacy, heat and moisture exchange properties of four filtration devices. *J Hosp Infect* 1995; 29: 45–56
- <sup>69</sup> Roustan JP, Kienlen J, Aubas P, Aubas S, du Caillar J. Comparison of hydrophobic heat and moisture exchangers with heated humidifiers during prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992; 18: 97–100
- <sup>70</sup> Iotti GA, Olivei MC, Palo A, Galbusera C, Veronesi R, Comelli A, Brunner JX, Braschi A. Unfavorable mechanical effects of heat and moisture exchangers in ventilated patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 399–405
- <sup>71</sup> Deppe SA, Kelley JW, Thoi LL. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using Trach Care closed suction system versus an open suction-system: prospective randomized study. *Crit Care Med* 1990; 18: 1389–1393
- <sup>72</sup> Welte T, Ziesing S, Schulte S, Wagner TOF. Incidence of ventilator associated pneumonia (VAP) in mechanically ventilated patients – a comparison of closed versus opened endotracheal suctioning. *Eur Resp J* 1997; 10 (Suppl 25): 319–205
- <sup>73</sup> Johnson KL, Kearney PA, Johnson SB, Niblett JB, Mac Millan NL, McClain RE. Closed versus open endotracheal suctioning: costs and physiological consequences. *Crit Care Med* 1994; 22: 658–666
- <sup>74</sup> Kollef MH, Prentice D, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Trovillion E, Weilitz P, von Harz B, St. John R. Mechanical ventilation with or without daily changes of inline suction catheters. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 466–472
- <sup>75</sup> Freytag C, Achzehn U, Klein H, König W, Welte T. Microbial colonization of three different multiple-use suction catheter types after in vivo application. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; A: 609
- <sup>76</sup> Craven D, Lichtenberg DA, Goularte TA, Make BJ, McCabe WR. Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits. Source of bacterial aerosols. *Am J Med* 1984; 77: 834–838
- <sup>77</sup> Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for isolation precautions in hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53–80

PD Dr. med. Santiago Ewig

Medizinische Universitatlinik und Poliklinik II  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53125 Bonn