

# Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie

Ein Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) unter Mitarbeit von Experten der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

J. Lorenz<sup>1</sup>  
K.-F. Bodmann<sup>2</sup>  
T. T. Bauer<sup>3</sup>  
S. Ewig<sup>4</sup>  
M. Trautmann<sup>5</sup>  
F. Vogel<sup>6</sup>

## Methodische Vorbemerkungen

Grundlage dieser Empfehlungen sind die Publikationen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) [1] der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) [2] und der American Thoracic Society (ATS) [3] über die nosokomiale Pneumonie des Erwachsenen. Ziel dieser Neufassung ist es nicht, eine neue Leitlinie zu entwickeln, sondern einen auch für den nicht speziell infektiologisch ausgebildeten Kliniker verständlichen Leitfaden zu formulieren. Die bisher vorliegenden Empfehlungen haben schwerpunktmäßig das Problem der Differenzialtherapie dargestellt und wichtige Therapieoptionen publiziert. In der täglichen Praxis erweist es sich jedoch als schwierig, diese auch umzusetzen. Aus diesem Grunde haben wir in dem hier vorliegenden Konsensus der Praktikabilität Priorität eingeräumt.

Wo immer möglich, liegen den Empfehlungen wissenschaftliche Daten zugrunde, die angelehnt an das Leitlinienmanual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [4] und der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung (ÄZQ) [5] hinsichtlich ihrer Evidenz bewertet werden. Die Beurteilung der Aussagekraft erfolgt nach Evidenztypen, die in Evidenzgraden gewichtet werden (Tab. 1). Zusätzlich zu dieser Publikation wird eine ausführliche Fassung im Internet veröffentlicht sowie eine Kurzfassung zum klinischen Gebrauch erarbeitet. Außerdem ist die Publikation dieser Empfehlungen in möglichst vielen wissenschaftlichen Zeitschriften beabsichtigt.

Auf der Grundlage der Empfehlungen der DGP aus dem Jahr 2000 [1] wurden durch eine repräsentative Expertengruppe beider Fachgesellschaften, der PEG und der DGP, die vorliegenden Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie entwickelt. Als federführend wurden J. Lorenz für die DGP und K.-F. Bodmann für die PEG ernannt. In Vorbereitung der Projektarbeit erhielten alle Beteiligten zeitgerecht einen

Tab. 1 Bewertung der publizierten Literatur gemäß Aussagekraft nach Evidenztypen und Gewichtung in Empfehlungsgrade

Grad der Empfehlung	Evidenz	
A	Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien
A	Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
B	Ila	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
B	Ilb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten quasi experimentellen Studie
B	III	Evidenz aufgrund gut angelegter nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontroll-Studien)
C	IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertengruppen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (II. Medizinische Klinik) Klinikum Lüdenscheid

<sup>2</sup>Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim

<sup>3</sup>Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil – Kliniken der Ruhr-Universität Bochum

<sup>4</sup>Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Infektiologie, Augusta-Krankenanstalt Bochum

<sup>5</sup>Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart

<sup>6</sup>Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Hofheim a. T.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. J. Lorenz · Klinik für Pneumologie und Internistische intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid · Postfach · 58505 Lüdenscheid · E-mail: innere2@khh-luedenscheid.de

### Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 532–545 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Ordner mit der relevanten Literatur. Das erste Treffen der Expertengruppe fand am 13. und 14. August 2001 in Eltville-Erbach statt. Teilnehmer waren T. T. Bauer, K.-F. Bodmann, S. Ewig, J. Lorenz, M. Trautmann und F. Vogel. Hier wurden die Grundlagen für den Text der Empfehlung entwickelt. Ein zweites Treffen fand am 31. Oktober 2001 ebenfalls in Eltville-Erbach statt, wo die bisher erarbeiteten Texte detailliert besprochen und diskutiert wurden.

Am 1. und 2. Februar 2002 wurden im erweiterten Expertenkreis, der außer den zuvor genannten noch J. Barth, Halle; K. Dalhoff, Lübeck; B. Grabein, München; M. Kresken, Bonn; E. Müller, Düsseldorf; T. Schaberg, Rotenburg a. d. W. und B. Wiedemann, Bonn, einschloss, die bisher erarbeiteten Texte und Vorschläge vorgestellt und diskutiert. Außerdem waren an der Entstehung des Papiers K. Brodt, Frankfurt a. M.; G. Höffken, Dresden; H. Lode, Berlin; J. Meyer, Duisburg; U. Ullmann, Kiel, sowie K. S. Unertl, Tübingen, beteiligt.

In der Zeit zwischen dem 1. Februar und dem 8. August 2002 wurden die Empfehlungen in den Fachgruppen weiter diskutiert, bis die Endfassung des Konsensuspapiers erstellt werden konnte. Der erarbeitete Text wurde den Vorständen der beiden Gesellschaften zugeleitet.

Es muss betont werden, dass Empfehlungen immer einen Kompromiss darstellen, wobei in der Konsensuskonferenz in den weitaus meisten Aussagen Übereinstimmung bestand.

## Epidemiologie

Die nosokomiale Pneumonie ist die zweithäufigste Hospitalinfektion in den westlichen Industrieländern, wie zum Beispiel die NIDEP-Studie bestätigt [6, 7]. Die Prävalenz nosokomialer Infektionen betrug in dieser repräsentativen Studie aus dem Jahr 1990 etwa 4%. Die unteren Atemwegsinfektionen lagen wie im angelsächsischen Schrifttum mit 20,6% an der zweiten Stelle. [8] Darunter entfielen 75% auf Pneumonien. In der Intensivmedizin wurde die höchste Prävalenz der unteren Atemwegsinfektionen im Krankenhaus ermittelt; ihr Anteil an allen nosokomialen Infektionen betrug 53,4%. Nosokomiale Pneumonien sind die häufigste Todesursache unter den Krankenhausinfektionen.

Der wichtigste Risikofaktor für nosokomiale Pneumonien ist die maschinelle Beatmung mit endotrachealer Intubation; bei beatmeten Patienten ist das kumulative Risiko vielfach höher als bei anderen Patienten. Unter maschineller Beatmung steigt das kumulative Risiko, an einer Pneumonie zu erkranken, proportional zur Beatmungsdauer. Die kumulative Inzidenz der nosokomialen Pneumonie beim beatmeten Patienten beträgt 10 bis 20% [9, 10].

Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) lassen einen noch höheren Stellenwert der nosokomialen Pneumonie erkennen [11]. Sie stellt hier die häufigste nosokomiale Infektion dar. Der größte Teil aller Infektionen war mit dem Gebrauch von intrakorporalen Fremdkörpern assoziiert. So traten 89% aller nosokomialen Pneumonien bei intubierten und maschinell beatmeten Patienten auf.

In Deutschland treten jährlich etwa 200 000 Erkrankungsfälle an nosokomialer Pneumonie auf. Die Sterblichkeit kann vor allem bei Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt werden, bis zu 50% betragen, wobei die direkt auf die Pneumonie zurück zu führende Letalität ebenfalls bis zu 50% betragen kann. Eine allgemein akzeptierte Standardtherapie der nosokomialen Pneumonie gibt es nicht. Die initiale antimikrobielle Therapie muss in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers immer als kalkulierte Therapie erfolgen. Dabei soll zwischen spontan atmenden und maschinell beatmeten Patienten unterschieden werden.

## Prävention

Zur Vermeidung nosokomialer Pneumonien soll ein schlüssiges Hygienekonzept vorliegen. Das Präventionskonzept sollte von der jeweiligen Hygiene-Kommission für die eigene Institution auf dem Boden aktueller Leitlinien festgelegt werden. Auf den Intensivstationen sollte eine Beauftragte oder ein Beauftragter für die Kontrolle der Einhaltung sowie des Erfolgs der Präventionsmaßnahmen ernannt werden. Von großer Bedeutung ist dabei die Festlegung auf ein diagnostisches Konzept zur Erfassung nosokomialer Pneumonien [12]. Seit dem 1. Januar 2001 ist die fortlaufende Erfassung und Dokumentation nosokomialer Infektionen durch §23 Infektionsschutzgesetz (IFSG) vorgeschrieben.

### Allgemeine Aspekte des Baukonzepts und der Raumaufteilung

Die Intensivstation sollte eine Raumaufteilung aufweisen, die eine individuelle Pflege des Patienten ermöglicht. Ideal sind Einzelplätze mit eigenen Pflegevorrichtungen, so dass eine individuelle Pflege ermöglicht und gleichzeitig das Risiko einer Transmission exogener Erreger vermindert wird. Wo dies nicht möglich ist, sind zumindest ausreichende Abstände zwischen den Betten einzuhalten [13].

### Epidemiologisch relevante allgemeine Regeln aus Sicht des Kliniklers

Die wichtigste Einzelmaßnahme zur Verhütung der nosokomialen Pneumonie ist die Händedesinfektion. Insbesondere auf Intensivstationen sind darüber hinaus zahlreiche Maßnahmen unterschiedlicher Wertigkeit geeignet, das Auftreten und die Weitergabe von Infektionen zu vermeiden (Tab. 2).

Unabhängig davon sind drei Präventionsschwerpunkte zu beachten:

### Kontrolle der Ausbreitung typischer exogener Erreger

Hierunter fallen Erreger wie *Legionella* spp. und *Aspergillus* spp. Jeder Nachweis eines solchen Erregers bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie kann auf Defekte in der Umgebungshygiene zurück zu führen sein und sollte dann entsprechende Untersuchungen nach sich ziehen [14, 15]. Diese umfassen bei *Legionella* spp. die Untersuchung der Wasserleitungen und des Wassers, bei *Aspergillus* spp. die Untersuchung der Umgebung (z. B. Baustellen, offene oder feuchte Wände, Klimaanlage). Dies gilt mit Einschränkung auch für *Pseudomonas aeruginosa* und andere Non-Fermenter.

**Tab. 2** Maßnahmen zur Prävention der beatmungsassoziierten Pneumonie. Aufgeführt sind die zusammenfassenden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut. Die Bewertung der Maßnahmen wurde aus den Empfehlungen des Robert Koch-Instituts nach Prüfung auf das hier applizierte Bewertungssystem übertragen. Bezüglich zusätzlicher spezifischer Maßnahmen zur Prävention der postoperativen Pneumonie sowie ausführlicher Begründungen dieser Empfehlungen sei auf den Text der RKI-Empfehlung verwiesen [51]. Mit \* gekennzeichnete Empfehlungen wurden von uns zusätzlich eingefügt, da diese in den RKI-Empfehlungen nicht erwähnt sind.

Maßnahme	Empfehlung	Grad der Empfehlung
Händedesinfektion	vor und nach jedem Kontakt mit Tubus, Tracheostoma oder Beatmungszubehör; nach jedem Kontakt mit Schleimhäuten oder respiratorischem Sekret oder Gegenständen, die mit respiratorischem Sekret kontaminiert sind	A [52]
subglottische Sekretabsaugung	eine Empfehlung für oder gegen die subglottische Sekretabsaugung kann nicht gegeben werden	B [53, 54]
Intubationsindikationen und -umstände*	Vermeidung einer Intubation wo möglich: Anwendung nichtinvasiver Beatmungsverfahren (primär oder als Entwöhnungsmethode)	A [55]
	Vermeidung einer Reintubation wo möglich: Implementierung von Strategien zur Vermeidung von ungeplanten Extubationen, Kontrolle über Extubationskriterien und Reintubationsraten	A [56]
Intubationsvorgang	Maßnahmen zur Vermeidung einer Aspiration beachten; Händedesinfektion vor und nach Intubation; Tragen erregearmer Handschuhe; Anreicherung des Tubus unter aseptischen Kautelen	A [51]
Intubationsweg	in der Regel Bevorzugung der oralen Intubation	B [57, 58]
Tracheotomie	Anlage des Tracheostomas und Auswechseln der Kanüle unter aseptischen Bedingungen. Verwendung desinfizierter oder sterilisierter Trachealkanülen	A [51]
Extubation	Absaugung des im Oropharynx angesammelten Sekrets vor Extubation	A [51]
Beatmungsfiler (HME)	eine Empfehlung für oder gegen Beatmungsfiler kann nicht gegeben werden	C [59, 60]
Beatmungsschläuche	heizbare Schläuche: nicht obligat	C [51, 59, 60]
	regelmäßige Entfernung von Kondenswasser	A [51, 59, 60]
	Wechselintervall: 7 Tage (auch ohne Filter)	A [61 – 63]
Absaugsysteme	Verwendung geschlossener Systeme: Absaugvorgang kann wiederholt werden; zur Entfernung von Sekret ausschließlich sterilisierte Spüllösungen verwenden; maximale Verwendungsdauer kann nicht angegeben werden	A [64 – 66]
	Verwendung sterilisierter Spüllösungen zur Entfernung von Sekret	A [51]
	Verwendung offener Systeme: sterilisierte Einmalkatheter verwenden	A [51]
	bei einem Patienten kann innerhalb eines Absaugvorgangs derselbe Katheter mehrfach verwendet werden; zur Spülung ist dabei sterilisiertes Wasser zu verwenden	A [51]
	nach Abschluss der Absaugung Durchspülung des Absaugsystems mit Leitungswasser	A [51]
	Aufhängung des Ansatzstücks des Absaugkatheters in senkrechter Position	A [51]
	tägliche thermische Desinfektion von Absaugschlauch und Sekretrauffangbehälter	B [51]
	patientenbezogene Verwendung von Absaugschlauch und Sekretrauffangbehälter	A [51]
	Entfernung des Kondenswassers aus den Beatmungsschläuchen vor dem Befüllen des Verneblers	A [51]
	Verwendung von Medikamenten aus Einzelampullen	B [51]
Medikamentenvernebler	nach Gebrauch der Vernebler thermische oder chemische Desinfektion	A [51]
	nach chemischer Desinfektion Ausspülung des Verneblers mit sterilisiertem Wasser zur Beseitigung von Desinfektionsmittelrückständen und trockene Lagerung	A [51]
	gründliche Reinigung aller Gegenstände vor Desinfektion	A [51]
	Desinfektion von Gegenständen, die direkt oder indirekt mit den Schleimhäuten des Respirationstrakts in Berührung kommen	A [51]
Wiederaufbereitung von Beatmungszubehör	Bevorzugung thermischer Desinfektionsverfahren	A [51]
	nach chemischer Desinfektion Nachspülung mit sterilisiertem Wasser zur Beseitigung von Desinfektionsmittelrückständen	A [51]
	trockene Lagerung der desinfizierten Gegenstände	A [51]
	soweit möglich, Vermeidung von Muskelrelaxanzien	A [50, 67]
Muskelrelaxation*	Hochlagerung des Oberkörpers um 30 bis 45 Grad (falls keine Kontraindikation)	A [68, 69]
	kinetische Betten können bei Schwerstkranken sinnvoll sein	B [70, 71]
Ernährung	frühzeitige enterale Ernährung	B [51]
	Platzierung der Ernährungssonden distal des Pylorus: zur Zeit keine Empfehlung möglich	C [51]
	Prüfung der korrekten Lage der Ernährungssonde vor jeder Nahrungszufuhr	A [51]
	Adaptation der Nahrungszufuhr an Darmtätigkeit	A [51]
	Ernährungssonden sind sobald als möglich zu entfernen	A [51]

Fortsetzung nächste Seite

Tab. 2 Fortsetzung

Maßnahme	Empfehlung	Grad der Empfehlung
Stressulkusprophylaxe	Verzicht auf Stressulkusprophylaxe wenn vertretbar	B [72, 73]
	keine Empfehlung hinsichtlich spezifischer Maßnahmen möglich	B [51]
orale Dekontamination	keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung oraler Dekontaminationsstrategien	C
selektive Darmdekontamination*	bei Patienten der konservativen Intensivmedizin nicht generell empfohlen, bei Polytrauma und selektierten chirurgischen Patienten (z. B. Apache-II-Score 20 – 29) kann die selektive Darmdekontamination die Überlebensrate verbessern <sup>1</sup>	C [74]

<sup>1</sup>In Kliniken mit hoher Prävalenz multiresistenter Erreger (vor allem MRSA) kann die selektive Darmdekontamination zur Erhöhung des Selektionsdrucks beitragen. Zur endgültigen Bewertung ist die Wirksamkeit der enteralen Antibiotika-Gabe als Komponente der selektiven Darmdekontamination gegenüber der oralen und systemischen Prophylaxe zu klären, mögliche Folgen für die Resistenzentwicklung im Langzeitverlauf sind zu untersuchen

### Kontrolle der Ausbreitung multiresistenter Erreger

Nach § 23 Abs. 1 IFSG sind multiresistente Erreger im Krankenhaus kontinuierlich zu erfassen. Multiresistente Bakterienstämme wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder mehrfach resistente gramnegative Bakterien sind besonders gefährliche Erreger, ihr Nachweis muss spezielle Hygienemaßnahmen nach sich ziehen. Diese umfassen zum Beispiel bei MRSA die Isolierung der Patienten, das Tragen von Schutzkitteln und Handschuhen sowie spezielle Maßnahmen der Raum- und Oberflächendesinfektion [16]. Die Ausbreitung von multiresistenten Erregern kann auf Mängel in der Krankenhaushygiene zurück zu führen sein. Dies gilt insbesondere für die epidemische Ausbreitung von bestimmten MRSA.

### Kontrolle der antimikrobiellen Therapie

Da eine prolongierte antimikrobielle Therapie einen hohen Selektionsdruck auf Krankheitserreger ausübt, stellt das Erregerspektrum einer Intensivstation zusammen mit den entsprechenden Resistenzmustern zu einem wesentlichen Teil eine Konsequenz der in der Vergangenheit zur Anwendung gekommenen antimikrobiellen Therapien dar. Somit kommt einer Kontrolle der antimikrobiellen Therapie höchste Priorität zu [17]. Diese umfasst

- die Definition kalkulierter Therapieregime einschließlich Dosierung und Anwendungsdauer für die wichtigsten Indikationen;
- eine kontinuierliche Überwachung des Erreger- und Resistenzspektrums, die wiederum als Grundlage zur Überprüfung und gegebenenfalls zur Korrektur der kalkulierten Therapieregime dient [18].

### Diagnostik

Die klinische Diagnostik der nosokomialen Pneumonie erfolgt über den Nachweis eines neuen und persistierenden Infiltrats im Röntgenbild des Thorax, wenn zusätzlich mindestens zwei von drei der folgenden Kriterien zutreffen:

- Leukozytose (Leuko  $12 \times 10^9/l$ ) oder Leukopenie (Leuko  $4 \times 10^9/l$ )
- Fieber über  $38,3^\circ C$  oder Hypothermie unter  $36^\circ C$
- Purulenten Bronchialsekret

Mit bis zu 20% falsch positiven Diagnosestellungen mit diesen Kriterien muss gerechnet werden. Alternativ kann auch ein klinischer Score herangezogen werden (z. B. Pugin-Score), der neben den genannten Parametern auch Informationen wie den Grad der Gasaustauschstörung einbezieht (Grad B) [1, 3, 19 – 21].

Die Erfüllung der klinischen Kriterien ist Voraussetzung für die Initiierung eines mikrobiologischen Erregernachweises. Der positive prädiktive Wert von *Surveillance-Kulturen* – also Kulturen ohne klinischen Hinweis auf eine Pneumonie – ist deutlich eingeschränkt. Zum mikrobiologischen Erregernachweis sollte die Probengewinnung vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie erfolgen. Eine Erregeridentifizierung bis zur Speziesebene (z. B. *Klebsiella pneumoniae* statt *Klebsiella* spp.) ist notwendig. Bei Verdacht auf eine Epidemie ist eine zusätzliche Typisierung der Erreger sinnvoll. Falls eine antimikrobielle Therapie bereits durchgeführt wird, sollte diese 72 Stunden vor der Probengewinnung nicht umgestellt worden sein (Grad B) [22]. Eine Therapiepause vor Durchführung der Diagnostik ist grundsätzlich nicht erforderlich.

*Transport- und Lagerungszeiten* der Materialien dürfen vier Stunden nicht überschreiten, da sich ansonsten das Verhältnis von pathogenen zu nicht-pathogenen Erregern verschiebt. Ist dies nicht gewährleistet, ist die Interpretation der Befunde schwierig. Sofern keine spezielle Fragestellung formuliert wird, umfasst der routinemäßige Untersuchungsumfang die mikroskopische Beurteilung der Probe mittels Gram-Färbung sowie die kulturelle Untersuchung auf schnellwachsende aerobe Bakterien und Pilze. Die quantitative Kultur erhebt den Anspruch, durch einen Keimzahl-Trennwert eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion leisten zu können. Der Grenzwert richtet sich nach den angewandten diagnostischen Verfahren (geschützte Bürste  $10^3$ , BAL  $10^4$ , Trachealsekret  $10^5$  koloniebildende Einheiten [KBE] pro ml Material) (Grad B) [23, 24]. Der Nutzen der quantitativen Kultur als unabhängiges Kriterium für die Diagnosestellung einer Pneumonie ist umstritten. Eine hohe Erregerzahl kann zwar zur Bestätigung des verantwortlichen Erregers eingesetzt werden, im Umkehrschluss kann eine Pneumonie aber bei niedriger Erregerzahl nicht ausgeschlossen werden (Grad B) [25]. Dies gilt insbesondere für antibiotisch vorbehandelte Patienten. Für die Beatmungs-assoziierte Pneumonie wurde bisher die invasive Diagnostik mit bronchoskopischer Materialentnahme (geschützte Bürste, bronchoalveoläre Lavage) als Standard erachtet und ge-

fordert. Diese Formen der Probenentnahme bieten jedoch im Vergleich zum quantitativ untersuchten Trachealsekret keinen Vorteil im Hinblick auf das Therapieergebnis (Letalität, Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation) (Grad A) [26–28].

### Nicht-invasive Methoden

**Sputum:** Zur Gewinnung müssen die Patienten sorgfältig eingewiesen werden. Es sollte nur makroskopisch eitriges Sputum eingesandt werden. Mikroskopisch sollte die Probe mehr als 25 Granulozyten und < 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld (Vergrößerung 100fach) enthalten, andernfalls muss von einer nicht validen Probe ausgegangen werden [29].

**Blutkulturen:** Trotz niedriger Sensitivität ist eine Blutkultur obligat, da die hohe Spezifität eine gezielte antimikrobielle Therapie ermöglicht und andererseits eine positive Blutkultur eine schlechtere Prognose anzeigt (Grad A) [30–32]. Es sollten mindestens zwei Blutkultursets (jeweils aerob und anaerob), von unterschiedlichen Punktionsstellen, abgenommen werden. Über den optimalen Zeitpunkt für die Abnahme der Blutkulturen liegen keine gesicherten Daten vor (Grad B) [33]. Insgesamt kann in etwa 5 bis 15% der Fälle mithilfe der Blutkultur eine Bakteriämie nachgewiesen werden. Im Falle einer positiven Blutkultur müssen andere Infektionsquellen oder eine Kontamination ausgeschlossen werden.

**Serologie:** Die Serologie spielt für die Akutdiagnostik keine Rolle. Für epidemiologische Fragestellungen können serologische Untersuchungen von Bedeutung sein. Die Bestimmung des Candida-Antigens und -Antikörpers im Serum hat für die Diagnostik pulmonaler Candida-Infektionen keinen klinischen Stellenwert (Grad B) [34].

**Antigen-Nachweis:** Antigen-Nachweise im Urin sind für *Streptococcus pneumoniae* und *Legionella pneumophila* erhältlich. Pneumokokken-Antigennachweise können eine nützliche Zusatzinformation darstellen. Nosokomiale Legionellen-Pneumonien sind selten, daher ist der Nachweis von Legionellen-Antigen im Urin in der Routine nicht indiziert. Sollte jedoch der begründete Verdacht auf diese Ätiologie bestehen oder der Nachweis aus epidemiologischen Gründen sinnvoll sein, so kann der Urinestest für die initiale Antibiotika-Therapie oder die Klärung von epidemiologischen Zusammenhängen aufgrund seiner guten operativen Charakteristika indiziert sein (Grad B) [35–37]. Dieser Test hat zwar eine hohe Spezifität, aus Gründen mangelnder Sensitivität sollte aber bei negativem Ergebnis und weiter bestehendem klinischen Verdacht einer Legionellen-Pneumonie eine Kultur angelegt werden und eventuell ein molekularbiologischer Nachweis erfolgen.

### Invasive Methoden

**Ergusspunktat:** Eine Thorakozentese ist bei großem Erguss mit Dyspnoe oder Verdacht auf Empyem indiziert (Grad C) [1,3]. Bei jedem punktionsfähigen Erguss sollte eine Punktion angestrebt werden, wenn keine andere Ursache erkennbar ist. Bei einem radiologisch oder sonographisch nachweisbaren Pleuraerguss kann die Punktion zur Differenzialdiagnostik indiziert sein (z. B. Verdacht auf Neoplasie). Im Pleurapunktat werden bestimmt: pH, Eiweiß, Lactatdehydrogenase (LDH), Glukose, Zytologie. Bei

einem Protein- oder LDH-Quotienten Serum/Pleuraerguss > 0,6 oder einer LDH im Erguss von > 200 U/l besteht ein Exsudat. Der Punktatausstrich wird zusätzlich nach Gram und gegebenenfalls auf Mykobakterien untersucht. Außerdem müssen Kulturen angelegt werden (Grad C) [1,3].

**Tracheobronchialesekret:** Die Kontamination durch kolonisierende Mikroorganismen wird bei intubierten Patienten gering gehalten durch initiale Absaugung des Sekrets im Tubus und danach tiefe Einführung eines neuen Katheters mit angeschlossenem Auffanggefäß (Grad C) [1]. Erst dann wird für diagnostische Zwecke abgesaugt. Eine vorherige Instillation von Kochsalz sollte nicht erfolgen.

**Geschützte Bürste („protected specimen brush“, PSB):** Die geschützte Bürste ist ein Doppellumen-Katheter, der an seinem distalen Ende mit einem Paraffin-Pfropf verschlossen ist. Die PSB wird bis vor das zu untersuchende Bronchialostium platziert, anschließend wird der innere Katheter in das Ostium vorgeschoben und die sterilisierte Bürste ausgefahren. Die Entfernung erfolgt in umgekehrter Reihenfolge. Das distale Ende der Bürste wird anschließend mit einer sterilisierten Schere abgeschnitten und dann in ein sterilisiertes Röhrchen mit 1 ml sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung eingebracht (Grad C) [1].

Der Einmalkatheter verursacht Kosten von etwa 30 €. Komplikationen (Blutungen) sind selten. Eine fortgesetzte Antibiotika-Therapie beeinträchtigt die Sensitivität dieser Methode stärker als bei der BAL.

**Bronchoalveoläre Lavage (BAL):** Das wichtigste Problem bei der BAL ist die Kontamination des Bronchoskopiearbeitskanals durch Mikroorganismen der Mundhöhle. Grundsätzlich kann die BAL ohne speziellen Katheter ausgeführt werden, wenn

- der Zugang zum Lavage-Gebiet durch Katheterabsaugung gereinigt wurde,
- keine Saugung durch den Arbeitskanal erfolgte und
- Lokalanästhetika vermieden werden (sind in der entnommenen Probe wachstumshemmend).

Nach Positionierung des Bronchoskops im betroffenen Lungenabschnitt erfolgt das fraktionierte Einspülen von Kochsalzlösung, die dann portionsweise aspiriert werden kann. Das Spülvolumen ist so zu wählen, dass 50 ml Flüssigkeit zurück gewonnen, 200 ml aber nicht überschritten werden. Die erste gewonnene Portion wird bei dieser Methode verworfen. Auf die Lavage folgt ein reversibler Abfall des arteriellen Sauerstoff-Partialdrucks, der bei bereits vorliegender Ateminsuffizienz klinisch relevant sein kann. Diese Methode verursacht keine Zusatzkosten.

Einen Algorithmus zum empfohlenen Vorgehen bei der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie zeigt Abb. 1 [38].

### Antibiotika

Im Folgenden werden die Antibiotika genannt, die zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie geeignet sind und die parenteral verabreicht werden können. Eine tabellarische Übersicht

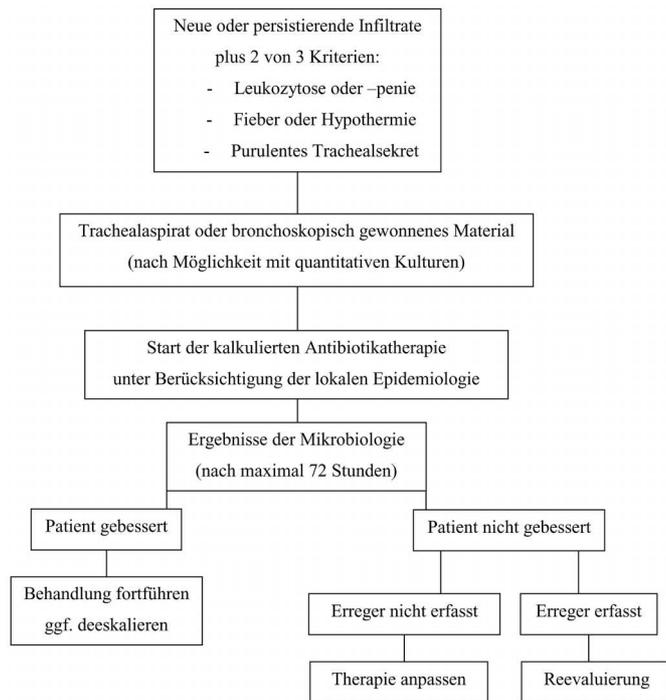


Abb. 1 Algorithmus zur Diagnostik der nosokomialen Pneumonie.

mit Handelsnamen und empfohlenen Dosierungen findet sich in Tab. 3.

Besonderheiten der Dosierung aufgrund pathologisch veränderter Arzneimittel elimination, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz, können im Internet unter der Adresse [www.dosing.de](http://www.dosing.de) abgefragt werden.

### Aminopenicilline

**Substanzen:** Amoxicillin, Ampicillin

**Antibakterielles Spektrum:** Streptokokken und Pneumokokken, daneben auch Haemophilus influenzae und parainfluenzae, Escherichia coli und Proteus mirabilis. Wegen der Beta-Lactamasen-Instabilität besteht eine unzureichende Wirksamkeit gegen Staphylokokken, Moraxella catarrhalis, Bacteroides fragilis und viele Enterobacteriaceae (bis zu 80% der Stämme sind resistent). In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (Clavansäure, Sulbactam) sind sie auch gegen die Mehrzahl der genannten  $\beta$ -Lactamase-produzierenden Stämme wirksam.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 50 bis 60 Minuten, dreimal tägliche Applikation; renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

### Acylaminopenicilline

**Substanzen:** Piperacillin, Mezlocillin

**Antibakterielles Spektrum:** Die Acylaminopenicilline wirken im Vergleich zu Aminopenicillinen zusätzlich gegen Enterobakterien und Pseudomonas spp. (nur Piperacillin). Ampicillin-resistente Enterobakterien sind meist auch resistent gegen Piperacillin und Mezlocillin. In Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor sind sie auch gegen die Mehrzahl der  $\beta$ -Lactamase-pro-

duzierenden Stämme wirksam, nicht jedoch bei Piperacillin-resistenten Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp. oder Providencia spp. Zur Verfügung stehen freie Kombinationen mit Sulbactam oder die fixe Kombination von Tazobactam mit Piperacillin.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 50 bis 80 Minuten, dreimalige Dosierung; renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

**Besonderheiten:** Bei manchen Erregern Synergismus mit Aminoglykosiden.

### Isoxazolympenicilline

**Substanzen:** Oxacillin, Flucloxacillin

**Antibakterielles Spektrum:** Schmales Wirkungsspektrum; nur wirksam bei Staphylococcus aureus (nicht MRSA), die Hälfte der Koagulase-negativen Staphylokokken sind heute MRSE. Haupteinsatzgebiet: Infektionen, die durch Staphylokokken verursacht werden.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 45 bis 65 Minuten (dreimalige Dosierung); hohe (95%) Proteinbindung.

**Besonderheiten:** Bei nosokomialer Pneumonie ausschließlich in Kombination verwenden.

### Cephalosporine

Parenterale Cephalosporine werden entsprechend ihrem Wirkungsspektrum in Gruppen eingeteilt. Die Substanzen sind stabil gegenüber den von Staphylokokken gebildeten  $\beta$ -Lactamasen. Auch gegenüber Plasmid-kodierten  $\beta$ -Lactamasen von Enterobakterien sind die Cephalosporine der Gruppen 2 und 3 weitgehend stabil, wobei die Stabilität bei Gruppe 3 am höchsten ist.  $\beta$ -Lactamasen mit erweitertem Spektrum (ESBL) können eine Resistenz gegenüber allen Cephalosporinen hervorrufen. Alle Cephalosporine sind unwirksam gegenüber Enterokokken. Synergismus mit Aminoglykosiden (bei manchen Erregern).

#### Cephalosporine der Gruppe 2

**Substanzen:** Cefuroxim, Cefotiam

**Antibakterielles Spektrum:** Streptokokken, einschließlich Pneumokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis sowie Klebsiellen, Proteus-Arten und Escherichia coli.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Halbwertszeit 70 bis 120 Minuten, daher dreimalige Dosierung; überwiegend renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

#### Cephalosporine der Gruppe 3

**Substanzen:**

Gruppe 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon

Gruppe 3b: Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom

**Antibakterielles Spektrum:** Gegenüber Gruppe 2 verbesserte Aktivität im gramnegativen Bereich; Gruppe 3a hat keine ausrei-

Tab. 3 Parenterale Antibiotika für die Therapie der nosokomialen Pneumonie (siehe Tab. 5).

Nicht alle Substanzen sind für Behandlung der nosokomialen Pneumonie zugelassen. In dieser Tabelle sind die Dosierungen für die Therapieoption II und III (Tab. 5) angegeben. In der Therapieoption I sind bei  $\beta$ -Lactam-Antibiotika (Penicillinen, Cephalosporinen und Carbapenemen) und bei Fluorchinolonen niedrigere Dosierungen möglich. (BLI =  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren, KG = Körpergewicht)

Gruppe	INN	Handelsnamen* (Beispiele)	Dosierung
<b>Penicilline</b>			
Aminopenicilline/BLI	Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	3 × 2,2 g
	Ampicillin/Sulbactam	Unacid	3 × 3 g
Acylaminopenicilline	Piperacillin	Pipril	3 × 4 g
	Mezlocillin	Baypen	3 × 5 g
Acylaminopenicillin/BLI	Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	3 × 4,5 g
<b>Isoxazolylpenicilline</b>			
(Staphylokokken-Penicilline)	Flucloxacillin	Staphylex	3–4 × 1–2 g
<b>Cephalosporine</b>			
Gruppe 2	Cefuroxim	Zinacef	3 × 1,5 g
	Cefotiam	Spizef	3 × 2 g
Gruppe 3a	Cefotaxim	Claforan	3 × 2 g
	Ceftriaxon	Rocephin	1 × 2–4 g
Gruppe 3b	Ceftazidim	Fortum	3 × 2 g
	Cefepim	Maxipime	3 × 2 g
	Cefpirom	Cefrom (Österreich)	3 × 2 g
<b>Carbapeneme</b>			
	Imipenem	Zienam	3 × 1 g
	Meropenem	Meronem	3 × 1 g
<b>Fluorchinolone</b>			
Gruppe 2	Ofloxacin	Tarivid	2 × 400 mg
	Ciprofloxacin	Ciprobay	3 × 400 mg
Gruppe 3	Levofloxacin	Tavanic	2 × 500 mg
Gruppe 4	Moxifloxacin	Avalox	1 × 400 mg
<b>Aminoglykoside</b>			
	Amikacin	Biklin	1 × 15 mg/kg KG
	Gentamicin	Refobacin	1 × 5–7 mg/kg KG
	Netilmicin	Certomycin	1 × 5–7 mg/kg KG
	Tobramycin	Gernebcin	1 × 5–7 mg/kg KG
<b>Weitere</b>			
Makrolide	Erythromycin	Erythrocin	4 × 1 g
	Clarithromycin	Klacid	2 × 500 mg
	Azithromycin	Zithromax	1 × 500 mg
Lincosamide	Clindamycin	Sobelin	3 × 600 mg
Glykopeptide	Vancomycin	Vancomycin	2 × 1 g
	Teicoplanin	Targocid	initial 2 × 400 mg alle 12 h, dann 1 × 400 mg
Streptogramine	Quinupristin/ Dalfopristin	Synercid	3 × 7,5 mg/kg KG
Ansamycine	Rifampicin	Eremfat, Rifa	1 × 600 mg
Oxazolidinone	Linezolid	Zyvoxid	2 × 600 mg
Fosfomycine	Fosfomycin	Fosfocin	3 × 3–5 g

chende, Gruppe 3b eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirk-samkeit.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 50 bis 120 Minuten (dreimalige Dosierung), Ceftriaxon 8 Stunden (einmal tägliche Applikation). Elimination überwiegend renal, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Hohe Proteinbindung sowie überwiegend hepatische Elimination bei Ceftriaxon.

**Besonderheiten:** Ceftazidim und Cefepim gehören zu den aktivsten Pseudomonas-Antibiotika.

### **Carbapeneme**

**Substanzen:** Imipenem, Meropenem

**Antibakterielles Spektrum:** Beta-Lactam-Antibiotika mit hoher  $\beta$ -Lactamase-Stabilität und einer guten Wirksamkeit auf gram-positive und gramnegative Bakterien (einschließlich Pseudomonas und z. T. Acinetobacter) sowie Anaerobier. Methicillin-resistente Staphylococcus aureus und Stenotrophomonas maltophilia weisen eine natürliche Resistenz auf.

**Cave:** Metallo- $\beta$ -Lactamasen und rasche Resistenzentwicklung bei Pseudomonas aeruginosa.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 60 Minuten (dreimalige Dosierung), überwiegend renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

**Besonderheiten:** Bei manchen Erregern Synergismus mit Aminoglykosiden.

### **Fluorchinolone**

Einteilung nach Gruppen auf der Grundlage des Wirkungsspektrums, der Pharmakokinetik und der Indikationen. Alle Vertreter besitzen eine gute Gewebepenetration und erreichen hohe intrazelluläre Spiegel. Aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit ist bei leichten und mittelschweren Pneumonien eine orale Therapie bei geeigneten Patienten möglich.

#### **Fluorchinolone der Gruppe 2**

**Substanzen:** Ciprofloxacin, Ofloxacin

**Antibakterielles Spektrum:** Gute Wirksamkeit gegen Enterobakterien und Haemophilus influenzae, klinisch nicht ausreichende Wirkung gegen Staphylokokken und Pneumokokken. Wirksamkeit gegen Legionellen und andere atypische Bakterien. Ciprofloxacin ist von allen Fluorchinolonen die Substanz mit der höchsten In-vitro-Aktivität gegenüber Pseudomonas aeruginosa.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit etwa 4 bis 6 Stunden (Ofloxacin etwas länger als Ciprofloxacin), zwei- bis dreimalige Dosierung, Überwiegend renale Elimination, daher Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

#### **Fluorchinolone der Gruppe 3**

**Substanzen:** Levofloxacin

**Antibakterielles Spektrum:** Dosisbezogen doppelt so hohe In-vitro-Aktivität wie Ofloxacin, daher zusätzlich ausreichende Wirksamkeit gegenüber grampositiven Erregern

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 6 bis 8 Stunden (zweimal tägliche Applikation bei Dosierung über 500 mg), renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz).

#### **Fluorchinolone der Gruppe 4**

**Substanzen:** Moxifloxacin

**Antibakterielles Spektrum:** Im Vergleich zu Gruppe 3 weitere Wirkungsverstärkung gegenüber grampositiven Erregern und Aktivität gegen Anaerobier. Gegenüber Pseudomonas spp. keine ausreichende Aktivität.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit von Moxifloxacin 8 bis 12 Stunden (einmal tägliche Dosierung), renale und hepatische Elimination (Dosisanpassung bei schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz).

### **Fosfomycine**

**Substanz:** Fosfomycin

**Antibakterielles Spektrum:** Staphylococcus aureus (z. T. auch Methicillin-resistente Stämme), Streptokokken, viele gramnegative

Bakterien (häufiger resistent: Klebsiella, Enterobacter und Acinetobacter) und Anaerobier.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 2 Stunden, dreimalige Dosierung, renale Elimination (Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz), gute Gewebepenetration.

**Besonderheiten:** Keine Kreuzresistenz gegen andere Antibiotika, Resistenzbildung unter Therapie ist häufig, daher keine Monotherapie. Hoher Natriumgehalt, der in die Elektrolytbilanz mit einbezogen werden muss.

### **Glykopeptide**

**Substanzen:** Vancomycin, Teicoplanin

**Antibakterielles Spektrum:** Wirksam gegen Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme), Streptokokken und andere grampositive Aerobier, gegen gramnegative Erreger unwirksam.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit für Vancomycin 6, für Teicoplanin initial 4 Stunden, später erhebliche Verlängerung der Halbwertszeit, daher einmal tägliche Applikation. Elimination nahezu vollständig renal, daher unbedingt Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Schwache Gewebepenetration.

**Besonderheiten:** Wegen der Gefahr der Selektion Glykopeptid-resistenter Enterokokken und Staphylokokken restriktive Verwendung. Vancomycin: Nephro- und Ototoxizität beachten; Serumspiegelkontrollen notwendig, insbesondere bei Niereninsuffizienz.

### **Ansamycine**

**Substanz:** Rifampicin

**Antibakterielles Spektrum:** Grampositive Bakterien (auch Methicillin-resistente Staphylokokken und Penicillin-resistente Pneumokokken), außerdem Haemophilus influenzae, Bacteroides, Legionellen und Chlamydien, sowie Mykobakterien.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 3 Stunden, ein- bis zweimal tägliche Dosierung, nur teilweise renale Elimination, keine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz. Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen, dadurch Absenkung von vielen Medikamentenspiegeln.

**Besonderheiten:** Nur als Kombinationspartner verwenden bei Verdacht auf Infektionen durch grampositive Erreger oder Legionellose. Schnelle Resistenzentwicklung unter Therapie.

### **Lincosamide**

**Substanzen:** Clindamycin

**Antibakterielles Spektrum:** Gute Wirksamkeit gegen grampositive Kokken (Staphylokokken zu 15 bis 20% resistent) und Anaerobier (Bacteroides fragilis zu 10 bis 20% resistent). Gegen Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) ist Clindamycin meist nicht wirksam, jedoch große regionale Unterschiede.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 2,5 Stunden, zwei bis dreimalige Dosierung, nur teilweise renale Elimination, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, gute Gewebegängigkeit.

**Besonderheiten:** Kombinationspartner bei Verdacht auf Infektionen durch grampositive oder anaerobe Erreger.

### Aminoglykoside

**Substanzen:** Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin

**Antibakterielles Spektrum:** Erfasst werden Staphylokokken, Enterobacteriaceae spp. und (unterschiedlich) Pseudomonas spp.; Amikacin ist teilweise wirksam gegen Gentamicin- und Tobramycin-resistente Stämme.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit zwei bis drei Stunden. Wegen konzentrationsabhängiger Bakterizidie und zur Verringerung der Toxizität werden alle Aminoglykoside bei der nosokomialen Pneumonie einmal täglich dosiert. Elimination renal, daher unbedingt Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Schlechte Gewebepenetration, nur geringe Spiegel in der Lunge, unwirksam im sauren Milieu.

**Besonderheiten:** Bei manchen Erregern Synergismus mit  $\beta$ -Lactam-Antibiotika; Kontrolle der Serumspiegel indiziert. Nur in Kombination verwenden.

### Streptogramine

**Substanzen:** Quinupristin/Dalfopristin (als Mischung mit Anteilen von 30/70%)

**Antibakterielles Spektrum:** Wirksam gegen Staphylokokken einschließlich Methicillin-resistenter Stämme, Streptokokken einschließlich Penicillin-resistenter Pneumokokken, keine Wirkung gegen *E. faecalis*, empfindlich sind *E. faecium*.

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 60 (Quinupristin) und 30 Minuten (Dalfopristin); dreimal tägliche Dosierung, überwiegend nichtrenale Elimination, keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, aber bei Leberinsuffizienz: Medikamenteninteraktionen beachten.

**Besonderheiten:** Gezielter Einsatz bei resistenten grampositiven Erregern.

### Oxazolidinone

**Substanz:** Linezolid

**Antibakterielles Spektrum:** Grampositive Kokken, einschließlich Methicillin-resistenter Staphylokokken, Penicillin-resistenter Pneumokokken und Enterokokken (auch Glykopeptid-resistente).

**Pharmakologische Eigenschaften:** Plasmahalbwertszeit 5 bis 7 Stunden, zweimal tägliche Dosierung; überwiegend nichtrenale Elimination, keine Dosisänderung bei Niereninsuffizienz.

**Besonderheiten:** Gezielter Einsatz bei Infektionen durch resistente grampositive Erreger.

### Makrolide

**Substanzen:** Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin

**Antibakterielles Spektrum:** Makrolide besitzen eine gute Wirksamkeit gegenüber Legionellen, hier ist ihre Hauptindikation bei nosokomialer Pneumonie.

Die Resistenzrate von Pneumokokken gegenüber Makroliden liegt in Deutschland bei Blutkulturisolaten bei bis zu 20%.

### Therapie

Die initiale antimikrobielle Therapie muss in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers als kalkulierte Therapie begonnen werden. Resistenzdaten der PEG-Resistenzstudie aus dem Jahr 2001 sind in Tab. 4 a u. b aufgeführt.

Für die kalkulierte antimikrobielle Therapie ist zunächst die Tatsache entscheidend, ob ein Patient spontan atmet oder maschinell (invasiv oder nichtinvasiv) beatmet wird. Bei spontan atmenden Patienten werden seltener multiresistente Erreger gefunden (typisches frühes Erregerspektrum bei diesen Patienten: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*) [1]. Darüber hinaus ist von großer Bedeutung, ob die Pneumonie innerhalb der ersten 4 Tage nach der Krankenhausaufnahme (Erregerspektrum: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*) oder später aufgetreten ist (Erregerspektrum: zusätzlich MRSA, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris* und *Serratia* spp.) [3, 39–45]. MRSA spielen in der Regel nur bei spät auftretenden Pneumonien eine Rolle [1, 3]. Erst bei einer örtlichen Häufigkeit von etwa 15% und mehr der *Staphylococcus aureus*-Isolate sollte primär die Gabe eines Glykopeptids, eines Streptogramins oder eines Oxazolidinons erwogen werden. Zusätzliche Faktoren, die das Erregerspektrum beeinflussen, sind: Alter, strukturelle Lungenerkrankungen, eine antibiotische Vorbehandlung sowie der Schweregrad der Pneumonie [1, 3, 39–46]. Alle Einfluss- und Risikofaktoren unterliegen einer unterschiedlichen Gewichtung (1 bis 4 Punkte), wie in Tab. 5 dargestellt. Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlich stark ausgeprägten Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung und das zu erwartende Erregerspektrum. Aus diesem Grund werden sie mit 1 bis 4 Punkten bewertet.

Bei Vorliegen mehrerer Einflussfaktoren werden die Punktwerte der Einzelfaktoren addiert. Aus der errechneten Punktzahl erfolgt eine Zuordnung der Patienten in drei unterschiedliche Therapiekategorien:

- In der *Therapieoption I* (bis maximal 2 Punkte) stehen alternativ Cephalosporine der Gruppe 2/3a, Aminopenicilline in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor (BLI) sowie Fluorchinolone der Gruppe 3/4 als Monotherapie zur Verfügung.
- In der *Therapieoption II* (3 bis 5 Punkte) stehen Acylaminopenicilline in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor\*, Cephalosporine der Gruppe 3b, Fluorchinolone der Gruppe 2/3 oder Carbapeneme als Monotherapie zur Verfügung.
- In der *Therapieoption III* (6 Punkte und mehr) ist grundsätzlich eine Kombinationstherapie erforderlich. Hier werden Ce-

**Tab. 4a** Ergebnisse der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahr 2001. Prozentualer Anteil empfindlicher und resistenter Stämme von fünf Enterobacteriaceae-Spezies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (%-S = Prozentsatz sensibler Stämme; %-R = Prozentsatz resistenter Stämme; – = Konzentration nicht getestet)

Substanz	<i>Escherichia coli</i> n = 619		<i>Proteus mirabilis</i> n = 227		<i>Enterobacter cloacae</i> n = 234		<i>Klebsiella pneumoniae</i> n = 268		<i>Klebsiella oxytoca</i> n = 151	
	%-S	%-R	%-S	%-R	%-S	%-R	%-S	%-R	%-S	%-R
Amikacin	93	<1	86	0	96	<1	94	<1	96	0
Ampicillin	13	49	51	29	<1	96	1	90	0	93
Cefazolin	81	12	80	13	3	96	78	19	44	45
Cefepim	>99	<1	97	2	95	3	92	6	97	2
Cefotaxim	97	2	98	2	65	30	90	8	93	2
Cefoxitin	72	9	87	4	4	94	73	14	85	7
Ceftazidim	98	2	98	2	70	21	90	7	98	1
Cefuroxim	77	6	96	4	18	64	76	17	82	14
Ciprofloxacin	85	15	89	4	90	8	90	6	96	2
Co-trimoxazol	67	32	63	31	91	7	83	16	89	9
Doxycyclin	51	35	<1	97	23	11	54	21	79	8
Gentamicin	87	6	81	7	95	5	91	5	95	1
Imipenem	>99	<1	95	<1	99	<1	100	0	100	0
Meropenem	100	0	100	0	>99	<1	100	0	100	0
Piperacillin	57	38	82	14	61	26	37	28	33	21
Piperacillin/ Tazobactam <sup>1</sup>	93	4	97	2	67	12	82	10	87	11
Tobramycin	91	2	86	<1	94	3	90	4	97	3
Trimethoprim	65	34	47	38	79	16	78	20	88	11

<sup>1</sup> Die Endkonzentration von Tazobactam im Testansatz betrug konstant 4 mg/l

phalosporine der Gruppe 3b, Acylaminopenicilline in Kombination mit einem  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor\* oder Carbapeneme vorzugsweise mit einem Fluorchinolon der Gruppe 2/3 oder mit einem Aminoglykosid kombiniert.

Diese Therapieempfehlungen gelten ausschließlich für die kalkulierte Antibiotika-Therapie vor oder ohne Erregernachweis. Bei Nachweis von *Pseudomonas* spp. oder *Acinetobacter* spp. sollte abweichend von diesem Schema immer eine geeignete Kombinationstherapie durchgeführt werden [1–3, 47–50]. Traditionell sind Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Die neue Option, Fluorchinolone als bevorzugte Kombinationspartner für  $\beta$ -Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch pharmakokinetische Vorteile, eine geringere Toxizität und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Spiegelbestimmungen trotz höherer direkter Therapiekosten begründet [49]. Im Gegensatz zur Therapieoption I müssen in den Therapieoptionen II und III alle Antibiotika parenteral und in hoher Dosierung appliziert werden, da weder die Empfehlung einer Sequenzialtherapie noch die einer Dosisreduktion in dieser Indikation durch Studien belegt sind.

Tab. 6 gibt die Empfehlungsgrade der einzelnen Substanzen in der Therapieoption I und II, angelehnt an das Leitlinienmanual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung („äzq“), an. Für die in der Therapieoption III empfohlene Kombinationstherapie ist eine derartige Einteilung

problematisch, da entsprechende Studien vor allem für Kombinationen eines *Pseudomonas*-wirksamen  $\beta$ -Lactam-Antibiotikums mit einem Fluorchinolon fehlen.

Die Therapiedauer sollte sich am Verlauf der klinischen Symptome orientieren. Bei klinischer Besserung (Entfieberung, Besserung des Allgemeinzustands und des pulmonalen Gasaustauschs sowie extrapulmonaler Manifestationen) kann die Therapie in der Therapieoption I mit oral applizierbaren Medikamenten fortgeführt werden (Sequenzialtherapie). Die Therapie kann 3 bis 5 Tage nach klinischer Besserung, in der Regel nach einer Gesamtdauer von höchstens 10 bis 14 Tagen beendet werden (Grad C) [49, 50]. Dies gilt nicht bei Komplikationen (z.B. Abszess) und bei der Legionellose (Therapiedauer 3 Wochen) [3, 50].

Autoren:

Priv.-Doz. Dr. med. T. T. Bauer, Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil – Kliniken der Ruhr-Universität Bochum, Bürklede-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

Dr. med. K.-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim

Prof. Dr. med. S. Ewig, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Infektiologie, Augusta-Krankenanstalt Bochum, Bergstr. 26, 44791 Bochum

Prof. Dr. med. J. Lorenz, Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin (II. Medizinische Klinik) Klinikum Lüdenschied, Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenschied

**Tab. 4b** Ergebnisse der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (Fortsetzung)

Substanz	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n = 717		<i>Staphylococcus aureus</i> n = 787	
	%-S	%-R	%-S	%-R
Amikacin	72	5	76	3
Ampicillin	–	–	–	–
Cefepim	75	3	–	–
Ceftazidim	81	9	–	–
Ciprofloxacin	79	15	77	23
Clindamycin	–	–	84	16
Co-trimoxazol	–	–	98	1
Doxycyclin	–	–	94	< 1
Erythromycin	–	–	69	25
Fusidinsäure	–	–	96	3
Gentamicin	36	16	75	11
Gentamicin (Hochresistenz)	–	–	–	–
Imipenem	84	9	–	–
Meropenem	91	2	–	–
Oxacillin	–	–	79	21
Penicillin G	–	–	23	78
Piperacillin	58	11	–	–
Piperacillin/ Tazobactam 1	60	9	–	–
Quinupristin/ Dalfopristin	–	–	> 99	< 1
Rifampicin	–	–	98	2
Streptomycin (Hochresistenz)	–	–	–	–
Teicoplanin	–	–	100	0
Tobramycin	84	7	82	16
Vancomycin	–	–	100	0

<sup>1</sup> Die Endkonzentration von Tazobactam im Testansatz betrug konstant 4 mg/l

Prof. Dr. med. M. Trautmann, Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart  
 Prof. Dr. med. F. Vogel, Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. T.

Weitere Teilnehmer der Konsensuskonferenz vom 1./2. Februar 2002, Eltville, Deutschland:

J. Barth, Halle; K. Dalhoff, Lübeck; B. Grabein, München; M. Kresken, Bonn; E. Müller, Trier; T. Schaberg, Rotenburg a. d. W.; B. Wiedemann, Bonn.

Außerdem waren an der Entstehung des Konsensus beteiligt: K. Brodt, Frankfurt a. M.; G. Höffken, Dresden; H. Lode, Berlin; J. Meyer, Duisburg; U. Ullmann, Kiel; K. S. Unertl, Tübingen.

Die Konsensuskonferenz und vorbereitende Treffen wurden von folgenden Firmen unterstützt: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt; Bayer Vital GmbH, Leverkusen; GlaxoSmith-Kline GmbH & Co. KG, München; Wyeth Pharma GmbH, Münster.

Korrespondenzanschriften:

Prof. Dr. med. J. Lorenz, Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Postfach, 58505 Lüdenscheid, Tel.: 02351/463360/61, Fax: 02351/463366, E-mail: innere2@kkh-luedenscheid.de

Dr. med. K.-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, Tel.: 05121/890, Fax: 05121/894510, E-mail: bodmanns\_world@t-online.de

**Tab. 5** Kalkulierte Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie

unter Berücksichtigung von Risikofaktoren

(BLI =  $\beta$ -Lactamase-Inhibitor; DIC = disseminierte intravasale Gerinnung, ANV = akutes Nierenversagen; ALV = akutes Leberversagen)

I (bis 2 Punkte)	II (3 bis 5 Punkte)	III (6 Punkte und mehr)	
Aminopenicillin/BLI	Acylaminopenicillin/BLI	Cephalosporin 3b	Fluorchinolon 2/3
			+
Cephalosporin 2/3a	Cephalosporin 3b	Acylaminopenicillin/BLI	oder
Fluorchinolon 3/4	Fluorchinolon 2/3 Carbapenem	Carbapenem	Aminoglykosid
<b>Risikofaktoren</b>			<b>Punkte</b>
Alter > 65 Jahre			●
strukturelle Lungenerkrankung			●●
antiinfektive Vorbehandlung			●●
late onset (Erkrankung ab 5. Tag Krankenhausaufenthalt)			●●●
schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht-invasiv)			●●●●
extrapulmonales Organversagen (Schock, DIC, ANV, ALV)			●●●●●

Tab. 6 Wertung der Evidenz für die Wirksamkeit von Antibiotika in der initialen Therapie der nosokomialen Pneumonie

INN	Handelsname® (Beispiel)	Grad der Empfehlung	
Cefuroxim	Zinacef	A	[96]
Cefotiam	Spizef	C	
Cefotaxim	Claforan	A	[75, 76, 79]
Ceftriaxon	Rocephin	A	[76]
Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	B	[78]
Ampicillin/Sulbactam	Unacid	B	[79, 80]
Mezlocillin	Baypen	C	[81]
Levofloxacin	Tavanic	A	[82]
Moxifloxacin	Avalox	C	
Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	A	[77, 83]
Piperacillin/Sulbactam	Pipril + Combactam	B	[85]
Ceftazidim	Fortum	A	[86, 87, 75, 88, 92, 93]
Cefepim	Maxipime	A	[88]
Ofloxacin	Tarivid	B	[85]
Ciprofloxacin	Ciprobay	A	[89–91]
Imipenem	Zienam	A	[82, 83, 86, 89, 90, 95]
Meropenem	Meronem	A	[95]
Ceftazidim + Aminoglykosid		A	[87]
Ceftazidim + Fluorchinolon Gr. 2/3		C	[49]
Ceftazidim + Aminoglykosid		A	[84]
Cefepim + Fluorchinolon Gr. 2/3		C	[49]
Cefepim + Aminoglykosid		A	[88]
Piperacillin/Tazobactam + Fluorchinolon Gr. 2/3		C	[49]
Piperacillin/Tazobactam + Aminoglykosid		A	[84]
Piperacillin + Sulbactam + Fluorchinolon Gr. 2/3		C	[49]
Piperacillin + Sulbactam + Aminoglykosid		C	[49]
Imipenem + Fluorchinolon Gr. 2/3		C	[49]
Imipenem + Aminoglykosid		A	[97]
Meropenem + Fluorchinolon Gr. 2/3		C	[49]

Nicht alle Substanzen sind für die Behandlung der nosokomialen Pneumonie zugelassen. Aminoglykosid nur als Bestandteil einer Kombinationstherapie; z. B. Amikacin (Biklin), Gentamicin (Refobacin), Netilmicin (Certomycin), Tobramycin (Gernebcin)

## Literatur

- Ewig S, Dalhoff K, Lorenz J et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Nosokomiale Pneumonie: Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe. *Pneumologie* 2000; 54: 525–538
- Vogel F, Naber K, Wacha H et al. Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. Empfehlungen einer Expertengruppe der Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Chemotherapie J* 1999; 1: 3–49
- American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in ventilated patients: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1711–1725
- Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich-Medizinischer Fachgesellschaften. [www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/awmfleit.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/awmfleit.htm)
- Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin. [www.aezq.de](http://www.aezq.de)
- Hauer T, Lacour M, Gastmeier P et al. Nosokomiale Infektionen in Deutschland (NIDEP). *Med. Klinik* 1996; 91: 681–686
- Rüden H, Gastmeier P, Wischniewski N et al. Prävalenz der wichtigsten nosokomialen Infektionen in Deutschland, Ergebnisse der NIDEP-Studie. *Bundesgesundheitsblatt* 1997; 6: 198–203
- Vincent J-L, Bihari DJ, Suter P. The prevalence of nosocomial infections in intensive care units in Europe (EPIC-Study). *JAMA* 1995; 274: 639–644
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27: 887–892
- Fagon JY, Chastre J, Domart Y et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877–884
- Steinbrecher E, Sohr D, Nassauer A et al. Die häufigsten Erreger bei Intensivpatienten mit nosokomialen Infektionen, Ergebnisse des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). *Chemotherapie Journal* 2000; 5: 179–184
- Bonten MJM, Weinstein RA. Infection control in intensive care units and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 327–335
- Garner JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for isolation precautions in hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53–80
- Yu VL, Stout JE. Hospital characteristics associated with colonization of water systems by Legionella and risk of nosocomial legionnaires' disease: a cohort study of 15 hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 434–435
- Pittet D, Huguénin T, Dharan S et al. Unusual cause of lethal pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 541–544
- Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch Institut. Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 1999; 42: 954–958
- Gruson D, Hilbert G, Vargas F et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of

- ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837–843
- 18 Torres A, Carlet J, Bouza E et al. European Task Force on ventilator-associated pneumonia: Ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 1034–1045
- 19 Johanson WG, Pierce AK, Sanford J et al. Nosocomial respiratory infection with Gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701–706
- 20 Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 105: 553S–556S
- 21 Fàbregas N, Ewig S, Torres A et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: Comparative validation using immediate postmortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867–873
- 22 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110–116
- 23 El-Ebiary M, Torres A, González J et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1993; 147: 1552–1557
- 24 Chastre J, Fagon JY, Bornet-Leco M et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231–240
- 25 Wermert D, Marquette CH, Copin MC et al. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 139–147
- 26 Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 371–376
- 27 Ruiz M, Torres A, Ewig S et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 119–125
- 28 Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621–630
- 29 Murray TJ, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339–344
- 30 Rello J, Gallego M, Mariscal D et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196–200
- 31 Luna CM, Videla A, Mattera J et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1075–1084
- 32 Bryan CS, Reynolds KL. Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 668–671
- 33 Li J, Plorde JJ, Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994 Nov; 32 (11): 2829–31
- 34 Petri MG, König J, Moecke HP et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. Intensive Care Med* 1997 Mar; 23 (3): 317–25
- 35 Helbig JH, Uldum SA, Luck PC et al. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine samples by the BinaxNOW immunochromatographic assay and comparison with both Binax Legionella Urinary Enzyme Immunoassay (EIA) and Biotest Legionella Urin Antigen EIA. *J. Med Microbiol* 2001; 50: 509–516
- 36 Ruf B, Schurmann D, Horbach I et al. Prevalence and diagnosis of Legionella pneumonia: a 3-year prospective study with emphasis on application of urinary antigen detection. *J Infect Dis* 1990; 162: 1341–1348
- 37 Formica N, Yates M, Meers M et al. The impact of diagnosis by legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 275–280
- 38 Grossmann RF, Fein AM. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 2): 177S–181S
- 39 Rello J, Ausina V, Ricart M. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230–1235
- 40 Baker AM, Meredith JW, Apnik FF. Pneumonia in intubated trauma patients: Microbiology and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 343–349
- 41 Niederman MS, Mantovani R, Schoch P. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest* 1990; 97: 170–181
- 42 Rello J, Ricart M, Ausina V. Pneumonia due to Haemophilus influenzae among mechanically ventilated patients: incidence, outcome and risk factors. *Chest* 1992; 102: 1562–1565
- 43 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat J. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531–539
- 44 Rello J, Quintana E, Ausina V. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 877–884
- 45 Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB. Ventilator-associated pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa. *Chest* 1996; 109: 1019–1029
- 46 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G. A comparative analysis of patients with early-onset vs. late-onset nosocomial pneumonia in the ICU-setting. *Chest* 2000; 117: 1434–1442
- 47 Montravers P, Fagon JY, Chastre J. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 38–44
- 48 Hilf M, Yu VL, Sharp JA. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540–546
- 49 Rello J, Paiva JA, Baraibar J et al. International Conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001; 120: 956–971
- 50 Hubmayr RD. Statement of the 4th consensus conference in critical care on ICU-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1521–1536
- 51 Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch Institut. Prävention der nosokomialen Pneumonie. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000; 43: 302–309
- 52 Kappstein I. Standard-Hygienemaßnahmen. In: Daschner F (ed). Praktische Krankenhaushygiene und Umweltschutz, 2.Auflage. Springer; 393–428
- 53 Valles J, Artigas A, Rello J et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 179–186
- 54 Kollef MH, Skubas NJ, Sundt TM. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. *Chest* 1999; 116: 1339–1346
- 55 Girou E, Schortgen F, Delclaux C et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2376–2378
- 56 Torres A, Gatell JM, Aznar E et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 137–141
- 57 Holzapfel L, Chevret S, Madinier G et al. 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
- 58 Holzapfel L, Chastang C, Demingon G et al. A randomized study assessing the systematic search for maxillary sinusitis in nasotracheally mechanically ventilated patients. Influence of nosocomial maxillary sinusitis on the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 695–701
- 59 Rello J, Sonora R, Jubert P et al. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 111–115
- 60 Cook D, de Jonghe B, Brochard L. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1998; 279: 781–787
- 61 Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792–796
- 62 Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P et al. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours versus no change. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 738–743
- 63 Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ et al. Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 23: 168–174

- <sup>64</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>65</sup> Johnson KL, Kearney PA, Johnson SB et al. Closed versus open endotracheal suctioning: costs and physiological consequences. *Crit Care Med* 1994; 22: 658–666
- <sup>66</sup> Combes P, Fauvage B, Oleyer C. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients, a prospective randomised evaluation of the Stericath closed suctioning system. *Intensive Care Med* 2000; 26: 878–882
- <sup>67</sup> Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340: 627–634
- <sup>68</sup> Torres A, Serra-Batlles J, Ros E et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116: 540–543
- <sup>69</sup> Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 1851–1858
- <sup>70</sup> Gentilello L, Thompson DA, Tonneson AS et al. Effect of a rotating bed on the incidence of pulmonary complications in critically ill patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 783–786
- <sup>71</sup> Treloar MP, Helmsmoortel CM, Stein KL. The efficacy of an oscillating bed in the prevention of lower respiratory tract infection in critically ill victims of blunt trauma: a prospective study. *Chest* 1990; 97: 132–137
- <sup>72</sup> Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653–662
- <sup>73</sup> Cook DJ, Guyatt G, Marshall J et al. 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
- <sup>74</sup> Nieuwenhoven CA van, Buskens E, Thiel FH van et al. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286: 335–340
- <sup>75</sup> Heinrich R, Mitschka J. Multi-center, randomised comparative study of ceftazidime vs. cefotaxime in the treatment of patients 65 years of age and older with nosocomial bacterial pulmonary and urinary tract infections. *Int J Exp Clin Chem* 1991; 4: 40–47
- <sup>76</sup> Garber G, Auger P, Chan R et al. A Multicenter, Open Comparative Study of Parenteral Cefotaxime and Ceftriaxone in the Treatment of Nosocomial Lower Respiratory Tract Infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 85–88
- <sup>77</sup> Speich R, Imhof E, Vogt M et al. Efficacy, Safety, and Tolerance of Piperacillin/Tazobactam compared to Co-Amoxiclav plus an Aminoglycoside in the Treatment of Severe Pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 313–317
- <sup>78</sup> Defouilloy C, Gerard A, Berche P et al. Assessing a strategy using amoxicillin-clavulanate i.v. then switching to per os, for the treatment of early nosocomial pneumonia under mechanical ventilation. *Medicine et Maladies Infectieuses* 2001; 31: 7–13
- <sup>79</sup> Jauregui L, Minns P, Hageage G. A Comparison of Ampicillin/Sulbactam versus Cefotaxim in the Therapy of Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Patients. *J Chem* 1995; 7: 153–156
- <sup>80</sup> Berk S, Musgrave T, Kalbfleisch J. A Comparison of Ampicillin-Sulbactam with Cefamandole in the Treatment of Bacterial Pneumonia in the Elderly. *Infections in Medicine* 1993; 8: 29–38
- <sup>81</sup> McClosky R, Killebrew D, Tutlane V et al. A randomised double blinded comparison of mezlocillin and ticarcillin for the treatment of respiratory infections. *J Antimicrobiol Chem* 1982; 9: 209–213
- <sup>82</sup> West M, Boulanger B, Fogarty C et al. Levofloxacin Compared with Imipenem/Cilastatin Followed by Ciprofloxacin in Adult Patients with Nosocomial Pneumonia: A Multicenter, Prospective, Randomised, Open-Label Study. *Clinical Therapeutics* 2003; 2: 485–506
- <sup>83</sup> Jaccard C, Troillet N, Harbarth S et al. Prospective Randomized Comparison of Imipenem-Cilastatin and Piperacillin-Tazobactam in Nosocomial Pneumonia or Peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2966–2972
- <sup>84</sup> Joshi M, Bernstein J, Solomkin J et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 389–397
- <sup>85</sup> Zielmann S, Dahlmann K, Pfründer D et al. Sulbactam/Piperacillin vs. Ofloxacin in der Behandlung von Pneumonien bei intensivmedizinischen Patienten: Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten offenen Vergleichsstudie. *Betalactamantibiotika im Vergleich*. München, 1995
- <sup>86</sup> Norrby S, Finch R, Glauser M. Monotherapy in serious hospital-acquired infections: a clinical trial of ceftazidime versus imipenem/cilastatin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 927–937
- <sup>87</sup> Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime Monotherapy vs. Ceftriaxone/Tobramycin for Serious Hospital-Acquired Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1217–1228
- <sup>88</sup> Ambrose P, Richerson M, Staton M et al. Cost-Effectiveness Analysis Of Cefepime Compared With Ceftazidime In Intensive Care Unit Patients With Hospital-Acquired Pneumonia. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1999; 8: 245–251
- <sup>89</sup> Torres T, Bauer T, Leon-Gil C et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 2000; 55: 1033–1039
- <sup>90</sup> Fink M, Snyderman D, Niederman M et al. 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
- <sup>91</sup> Forrest A, Nix DE, Ballou CH. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073–1083
- <sup>92</sup> Rapp RP, Young B, Foster TS. Ceftazidime versus Tobramycin/Ticarcillin in treating hospital-acquired pneumonia and bacteremia. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 211–215
- <sup>93</sup> Mandell LA, Nicolle LE, Ronald AF. A multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime versus cefazolin/tobramycin in treatment of hospitalized patients with non-pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl): S9–S20
- <sup>94</sup> Mouton R, Deboseker Y, Bazin C. Etude prospective randomisée contrôlée. Imipenem-cilastatine versus cefotaxime/amikacine dans le traitement des infections respiratoires inférieures. *Presse Med* 1990; 19: 607–612
- <sup>95</sup> Garau J, Blanquer J, Cobo L et al. Prospective, Randomised, Multicentre Study of Meropenem versus Imipenem/Cilastatin as Empiric Monotherapy in Severe Nosocomial Infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 11: 789–796
- <sup>96</sup> Mangi RJ, Greco T, Ryan J. Cefuroxime versus combination antibiotic therapy of hospital-acquired infection. *Am J Med* 1988; 84: 68–74
- <sup>97</sup> Cometta A, Barmgateen JD, Law 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