

Beatmungsassoziierte Pneumonien

Diagnostik und Therapie

Pneumonien gelten als häufigste auf der Intensivstation erworbene Infektion. Sie sind mit einer hohen Letalität verknüpft und führen bei den überlebenden Patienten zu einer deutlichen Verlängerung der Liegedauer im Krankenhaus. Für epidemiologische Studien ist die Diagnose der Pneumonie durch klinisch-radiologische Kriterien klar definiert. Bei beatmeten Patienten liegt aber nur in ca. der Hälfte der Fälle tatsächlich eine Pneumonie vor, wenn sich im Röntgenbild Infiltrate in Verbindung mit eitrigem Trachealsekret, Fieber und Leukozytose zeigen. Diese klinischen Kriterien müssen daher als Screeninguntersuchung verstanden werden. Meist lassen sich die Pneumonieerreger im Trachealsekret nachweisen, man kann aber nicht verlässlich zwischen Kolonisation und Infektion unterscheiden, und die Diagnose lässt sich erst durch invasive Maßnahmen mit höherer Gewissheit stellen. Ob bei der Verwendung nichtbronchoskopischer Techniken vergleichbare Ergebnisse erzielt werden, hängt u. a. von der Lokalisation der Pneumonie ab. Unabhängig von der Technik muss eine vorherige Antibiotikatherapie bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Durch adäquate Initialtherapie lässt sich die Letalität von Pneumonien deutlich reduzieren. Da die kalkulierte Therapie aber noch vor dem definitiven mikrobiologischen Nachweis beginnt, ist es entscheidend, die häufigsten Erreger und ihre Resistenzspektren zu kennen. Mehrere Fachgesellschaften empfehlen, zur Initialtherapie folgende Kriterien zu berücksichtigen: Schwere der Erkrankung, patientenbezogene Risikofaktoren sowie Beginn der Pneumonie, bezogen auf den Zeitpunkt der Aufnahme in das Krankenhaus. Speziell bei Pneumonien, die nach mehreren Tagen auftreten, kann sich das Erregerspektrum zwischen einzelnen Intensivstationen stark unterscheiden. Im Sinne einer Deeskalationstherapie kann es bis zum mikrobiologischen Nachweis erforderlich sein, die Initialtherapie auch auf multiresistente Erreger auszurichten, beispielsweise auf MRSA, *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriaceae* mit Breitspektrumbetaaktamasen oder Legionellen. Eine antivirale oder antimykotische Therapie ist nur in Einzelfällen gerechtfertigt.

Epidemiologie

Pneumonien gelten als häufigste auf der Intensivstation erworbene Infektion [179]. Bei intubierten und maschinell beatmeten Patienten ist die Inzidenz 6- bis 21fach erhöht und wird auf ca. 17,5% geschätzt [37, 159], die Angaben schwanken aber in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer, vom Patientenspektrum und von der Art der diag-

Kumulatives Pneumonierisiko steigt mit der Beatmungsdauer, tägliches Risiko ist innerhalb der ersten Woche am höchsten (ca. 3% täglich) und fällt dann stetig ab

© Springer-Verlag 2003

Dieser Beitrag ist unserem Vater bzw. Onkel Wilhelm Krüger gewidmet.

Dr. W. A. Krueger

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universität Tübingen,

Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen, E-Mail: wolfgang.krueger@uni-tuebingen.de

► Inzidenzdichte

Inzidenzdichten: ca. 7 Pneumonien/
1000 Beatmungstage für internistische
Intensivpatienten und ca.
10 Pneumonien/1000 Beatmungstage
für chirurgische Intensivpatienten

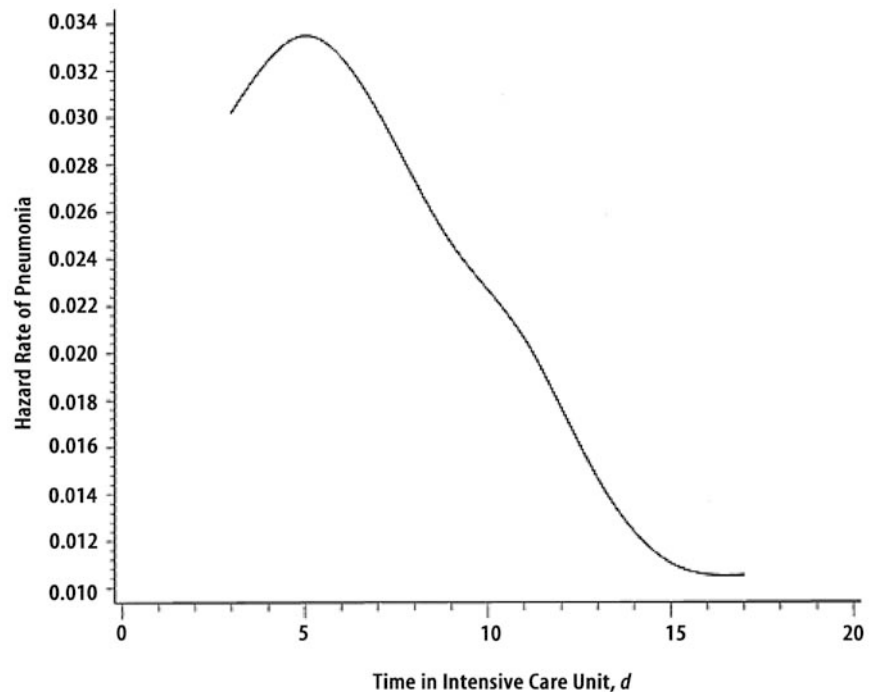


Abb. 1 ▲ Inzidenz von Pneumonien in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer (nach Cook et al. [37])

nostischen Kriterien. Während das kumulative Pneumonierisiko mit der Beatmungsdauer steigt, ist das tägliche Risiko innerhalb der ersten Woche am höchsten (ca. 3% täglich) und fällt dann stetig ab (Abb. 1) [37].

Zum Vergleich verschiedener Intensivstationen empfiehlt sich die Angabe der ► **Inzidenzdichte**, also der Anzahl der Pneumonien je 1000 Beatmungstage. Für Deutschland erhebt das Nationale Referenzzentrum für Krankenhaushygiene (NRZ) hierzu nach Fachdisziplinen aufgeschlüsselte Daten. Unter Verwendung standardisierter klinischer Definitionen beträgt die Inzidenzdichte für internistische Intensivpatienten ca. 7 und für chirurgische Intensivpatienten ca. 10 Pneumonien je 1000 Beatmungstage.

Definition der Pneumonie nach Kriterien der CDC¹ und des NRZ² [72]

Die Pneumonie muss einem der folgenden Kriterien entsprechen:

1. Rasselgeräusche bei der Auskultation oder Dämpfung bei Perkussion während der Untersuchung des Thorax *und* eines der folgenden Anzeichen:
 - Neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderung der Charakteristika des Sputums
 - Mikroorganismus aus Blutkultur isoliert
 - Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, transtrachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert
2. Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt neues oder progressives Infiltrat, Verdichtung, Kavitation oder pleuralen Erguss *und* eines der folgenden Anzeichen:
 - Neues Auftreten von eitrigem Sputum oder Veränderung der Charakteristika des Sputums
 - Mikroorganismus aus Blutkultur isoliert

¹ Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

² Nationales Referenzzentrum für Krankenhaushygiene, Berlin/Freiburg. Für Kinder im ersten Lebensjahr gelten nach CDC gesonderte Kriterien; das 3. Kriterium ist eine ergänzende Falldefinition durch das NRZ

► Kontaminierte Vernebler

Wasserdampf kann aufgrund des gasförmigen Aggregatzustands keine Bakterien transportieren.

Beatmungsgeräte sind heutzutage nicht mehr relevante Quellen für Erreger nosokomialer Pneumonien

► Kondenswasser in Beatmungsschläuchen

Wenn Kondenswasser in die unteren Abschnitte des Respirationstrakts eingeschwemmt wird, kann das aufgrund der hohen Keimzahlen im Kondenswasser zu Pneumonien führen

Die Pneumonierate bleibt gleich oder nimmt sogar ab, wenn die Schläuche seltener als in 2-tägigem Abstand gewechselt werden

Die Mehrzahl nosokomialer Pneumonien entsteht endogen über (Mikro-)Aspiration

- Krankheitserreger aus bronchoalveolärer Lavage, Bronchialabstrich, trans-trachealem Aspirat oder Biopsieprobe isoliert
 - Isolierung eines Virus oder Ermittlung von viralem Antigen in Atemwegssekreten
 - Diagnostischer Einzelantikörpertiter (IgM) oder 4facher Titeranstieg (IgG) für den Krankheitserreger in wiederholten Serumproben
 - Histopathologischer Nachweis einer Pneumonie
3. Röntgenuntersuchung des Thorax zeigt neues oder progressives Infiltrat, Verdichtung, Kavitation oder pleuralen Erguss *und*
- Arzt beginnt entsprechende antimikrobielle Therapie

Nach Hochrechnungen des NRZ entstehen jährlich etwa 30.000 beatmungsassoziierte Pneumonien in Deutschland. Die Daten werden laufend aktualisiert und sind über das Internet unter www.nrz-hygiene.de oder über das Robert-Koch-Institut in Berlin zu erfahren.

Pathogenese von Pneumonien

Exogene Infektion

Bei Einführung von Intubation und Beatmung in die Medizin waren nosokomiale Pneumonien häufig auf die Verwendung ► **kontaminierter Vernebler** zurückzuführen [130]. In diesen Befeuchtungssystemen wird die Zerstäubung des Wassers durch Düsen und Druckluft oder durch Ultraschall erreicht. Damit entstehen Aerosole mit lungengängigen Wassertröpfchen von 1–5 µm Durchmesser, die bei bakterieller Kontamination Erreger direkt in die unteren Atemwege transportieren können [47]. In mehreren Studien ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen nekrotisierenden Pneumonien und kontaminierten Verneblern zeigen, und die Pneumonierate sank durch regelmäßige Desinfektion der Befeuchtungssysteme [149]. Durch Einführung von Verdampfern wurde ein wesentlicher Fortschritt erreicht, da Wasserdampf ein Gas ist und keine Bakterien transportieren kann [47, 109]. Heutzutage stellen Beatmungsgeräte normalerweise keine relevante Quelle mehr für Erreger nosokomialer Pneumonien dar [130].

Eine Gefahr für Patienten kann jedoch von ► **Kondenswasser in Beatmungsschläuchen** ausgehen, wenn es nicht lege artis entfernt wird [43]. Vor allem die patientennahen Anteile der Schläuche sind regelmäßig innerhalb weniger Stunden mit Mikroorganismen kontaminiert, die fast immer aus dem patienteneigenen Respirationstrakt stammen. Während der Beatmung bilden sich kaum Aerosole, und die Kontamination per se stellt keine Gefahr dar [42, 166]. Wenn das warme und feuchte Beatmungsgas beim Durchströmen der Schläuche abkühlt, bildet sich Kondenswasser, in welchem es zur extrakorporalen Vermehrung der patienteneigenen Mikroflora kommt [130]. Bei unachtsamen Manipulationen an den Schläuchen kann Kondenswasser in die unteren Abschnitte des Respirationstrakts eingeschwemmt werden und aufgrund der hohen Keimzahlen zu Pneumonien führen.

Man vermutet, dass Kondenswasseraspiration als Folge von Manipulationen die Ursache für die erhöhte Pneumonierate bei täglichem gegenüber 2-tägigem Wechsel des Schlauchsystems darstellt [42]. Die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien zeigen heute, dass die Pneumonierate gleich bleibt oder sogar abnimmt, wenn die Schläuche seltener als in 2-tägigem Abstand gewechselt werden, obwohl die Kontamination mit der Benutzungsdauer steigt [51, 66, 85, 104].

Endogene Infektion

Die große Mehrzahl nosokomialer Pneumonien entsteht bei beatmeten Patienten vermutlich endogen auf dem Weg der (Mikro-)Aspiration, indem erregerhaltiges Sekret vom Rachen an der Blockermanschette des Tubus vorbei in die unteren Atemwege gelangt [11, 92, 101, 146, 170]. Das Ausmaß der Aspiration ist bei großvolumigen Niederdruckmanschetten zwar geringer, kann aber nie vollständig verhindert werden [11, 170]; möglicherweise fließt das Sekret auch entlang der Faltungen innerhalb der Blockermanschette ab [189].

► **Naso- und oropharyngeale Mikroflora**

Die oropharyngeale Kolonisation mit *Enterobacteriaceae* nimmt bei Schwerstkranken innerhalb der ersten Tage nach der Aufnahme in das Krankenhaus auf >55% zu

Es ist wichtig, den charakteristischen Wechsel des Erregerspektrums im Lauf des Krankenhausaufenthalts zu kennen, da sich darauf die Antibiotikaauswahl zur Initialtherapie begründet

- **Herpes-simplex(HSV)-Virus**
- **Zytomegalieviren (CMV)**

► **Pneumoniebedingte Letalität**

- **Art und Schwere der Grunderkrankung**
- **Virulenz und Resistenz der Erreger**
- **Zeitgerechter Beginn der Therapie**

Die Prävention von Pneumonien mit topischer und systemischer Antibiotikaprophylaxe halbierte das Sterberisiko von Patienten, die bei der Aufnahme auf die Intensivstation einen APACHE-II-Punktwert von 20–29 hatten. Die Letalität kann durch die richtige Auswahl und Dosierung der Antibiotika halbiert werden

► **Pneumonekriterien der CDC**

Entscheidend für das Verständnis der Pathogenese ist jedoch, dass die ► **naso- und oropharyngeale Mikroflora** von Patienten charakteristischen Veränderungen unterliegt. So ist die oropharyngeale Kolonisation mit *Enterobacteriaceae* nur bei 2% der gesunden erwachsenen Bevölkerung zu finden, sie nimmt aber bei Schwerstkranken innerhalb der ersten Tage nach der Aufnahme in das Krankenhaus auf über 55% zu, und zwar weitgehend unabhängig von der Art und dem Umfang der therapeutischen Maßnahmen [91, 92]. Bei älteren Menschen sind 9% der Gesunden und 60% der Kranken Träger von *Enterobacteriaceae* in Mund und Rachen [174]; Diabetes und Alkoholismus fördern ebenfalls die Kolonisation [126]. Die Mechanismen der veränderten Adhärenz und Kolonisation von Mikroorganismen an bukkalem und respiratorischem Epithel sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Dennoch ist es wichtig, den charakteristischen Wechsel des Erregerspektrums im Lauf des Krankenhausaufenthalts zu kennen, da sich darauf verschiedene Ansätze zur Prävention [112, 115] und die Auswahl der Antibiotika zur Initialtherapie begründen.

Eine Sonderstellung nehmen Pneumonien durch ► **Herpes-simplex(HSV)-Virus** und ► **Zytomegalieviren (CMV)** ein. Die Erstinfektion erfolgt meist im Kindes- oder frühen Erwachsenenalter und verläuft asymptomatisch oder in Form mukokutaner Läsionen (HSV) bzw. als respiratorischer Infekt oder mononukleoseartiges Krankheitsbild (CMV). Nach jahrzehntelanger asymptomatischer Persistenz kann es unter Immunsuppression, aber auch bei augenscheinlich immunkompetenten Patienten im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung zur endogenen Reaktivierung mit der Ausbildung viraler Pneumonien kommen [28, 80, 102, 144]. Im Falle von CMV ist die Unterscheidung zwischen endogener Reaktivierung und exogener Neuinfektion mit anderen Virusstämmen v. a. nach der Gabe von Blutprodukten schwierig zu treffen [81].

Einfluss von Pneumonien auf die Letalität

Die Letalität nosokomialer Pneumonien beträgt ca. 40–50%, doch finden sich auch deutlich höhere und niedrigere Angaben [10, 63, 93]. Um abzuschätzen, wie häufig die Pneumonie ursächlich für das Versterben ist, werden in Fall-Kontroll-Studien Patienten mit ähnlicher Grundkrankheit zum Vergleich herangezogen, die keine Infektion der Atemwege haben. So wird die ► **pneumoniebedingte Letalität** auf 24–30% geschätzt (attributable mortality) [10, 62, 63, 93]. Andere Autoren bezweifelten jedoch, dass die Pneumonie per se einen unabhängigen Risikofaktor für die Letalität darstellt [15].

Der direkte Einfluss von Pneumonien auf die Letalität hängt von mehreren Faktoren ab, insbesondere von der ► **Art und Schwere der Grunderkrankung** der Patienten, von der ► **Virulenz und Resistenz der Erreger** und vom ► **zeitgerechten Beginn der Therapie**.

Die Prävention von Pneumonien mit topischer und systemischer Antibiotikaprophylaxe halbierte das Sterberisiko von Patienten, die bei der Aufnahme auf die Intensivstation einen APACHE-II-Punktwert von 20–29 hatten. Bei Patienten mit niedrigeren oder höheren APACHE-II-Werten war die Infektionsrate zwar ebenfalls geringer, dies wirkte sich aber nicht signifikant auf die Überlebensraten aus [112, 115]. Besonders problematisch sind Pneumonien durch multiresistente Erreger wie methicillinresistente Staphylokokken (MRSA) sowie Pneumonien durch *Acinetobacter* spp. und *Pseudomonas aeruginosa*: Sie können in mehr als 70% der Fälle letal verlaufen und in Abhängigkeit von der Grunderkrankung das Sterberisiko schwerkranker Patienten mehr als 6fach erhöhen [18, 62, 155]. Einen wesentlichen Einfluss hat die *initiale* Auswahl der Antibiotika. So belegten mehrere Studien, dass die Letalität durch die richtige Auswahl und Dosierung der Antibiotika halbiert werden kann, sie ist jedoch erhöht, wenn eine zunächst inadäquate Therapie erst nach Erhalt der Kulturergebnisse optimiert wird, da wertvolle Zeit verloren geht [71, 103, 123, 154]. Gleichermaßen kann die initial richtige Wahl der Antibiotika die Verweildauer von Patienten mit Pneumonie auf der Intensivstation reduzieren [52]. Dies bedeutet, dass die Therapieentscheidung zu einem Zeitpunkt getroffen werden muss, zu welchem die mikrobiologischen Kulturergebnisse noch nicht vorliegen. Man schätzt, dass etwa 1/4 aller Infektionen zumindest anfangs nicht richtig behandelt wird, und dies gilt als wichtigste unabhängige Determinante erhöhter Sterblichkeit von Intensivpatienten [105].

Diagnostik

Die oben genannten ► **Pneumonekriterien der CDC** gelten als Standard für epidemiologische Studien (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA,

Mögliche Differenzialdiagnosen sind:
Atelektasen, Retention von Sekret,
kardial bedingte Stauung, Lungenem-
bolie, Lungeninfarkt oder Einblutungen
in das Lungenparenchym

Röntgenbefunde haben eine hohe
Sensitivität und eine niedrige Spezifität

s. oben) [72, 96, 179]. Sie wurden jedoch in erster Linie an Patienten validiert, die nicht beatmet waren, und müssen deshalb für den klinischen Gebrauch kritisch betrachtet und differenziert angewendet werden. So zeigen die klinisch-radiologischen Kriterien zweifellos auch bei beatmeten Patienten eine hohe Sensitivität, aber der positive prädiktive Wert ist unzureichend, um Pneumonien mit Sicherheit von anderen Krankheiten abzugrenzen. Differenzialdiagnostisch kommen neben extrathorakalen Ursachen v. a. Atelektasen, Retention von Sekret, kardial bedingte Stauung, Lungenembolie, Lungeninfarkt oder Einblutungen in das Lungenparenchym in Frage. Dies birgt die Gefahr, dass die Therapie dieser Krankheiten verzögert oder möglicherweise gar nicht begonnen wird, und es fördert den unnötigen Einsatz von Antibiotika, die den Selektionsdruck auf Erreger nosokomialer Infektionen verstärken.

Für beatmungsassoziierte Pneumonien ergibt sich das grundsätzliche Problem, dass für den klinischen Gebrauch kein Goldstandard verfügbar ist, an dem sich die verschiedenen diagnostischen Strategien messen lassen. Dies führt in der Literatur zu äußerst widersprüchlichen Ergebnissen, insbesondere zum Stellenwert der invasiven Diagnostik.

Klinisch-radiologische Kriterien

Röntgenthorax

Nach den CDC-Kriterien (s. oben) sind pneumonietypische Befunde im Thoraxröntgenbild bei Intensivpatienten die Voraussetzung für die Stellung der Diagnose, sofern die radiologische Interpretation nicht im Rahmen eines ARDS oder durch andere pulmonale, kardiale oder thorakale Veränderungen eingeschränkt ist. Meist ist aber die Abgrenzung eines neuen pneumonischen Infiltrats im Röntgenbild gegenüber Atelektasen oder Retention von Sekret nur im zeitlichen Verlauf möglich, sodass v. a. persistierende oder progrediente Veränderungen die Diagnose stützen.

Wunderink et al. [186, 187] verglichen systematisch die letzten bettseitig angefertigten Thoraxröntgenaufnahmen mit Autopsiebefunden. Eine autopsisch gesicherte Pneumonie ließ sich in aller Regel anhand pathologischer Röntgenbefunde vermuten (hohe Sensitivität), doch waren diese häufig auch dann zu sehen, wenn keine Pneumonie vorlag (niedrige Spezifität). Um die Entscheidung für eine Therapie zu treffen, ist aber der positive prädiktive Wert einer Methode relevant, und dieser war gerade bei den häufigsten radiologischen Befunden unzureichend (Tabelle 1). Selbst bei Kombination aller radiologischen und klinischen Zeichen lag nur in etwa 50% der Fälle autopsisch eine Pneumonie vor, wenn die Diagnostik dies nahe legte. Überraschend häufig waren pathologische Röntgenbefunde durch pulmonale Blutungen und Infarkte bedingt, deren Ursache meist unklar blieb; neben Gerinnungsstörungen wurden endotracheales Absaugen und Pulmonalarterienkatheter als Auslöser vermutet [186].

Tabelle 1
Radiologische Befunde bei autopsisch gesicherter Pneumonie, nach Wunderink et al. [186]

Radiologischer Befund	Häufigkeit des Befunds [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Positiver prädiktiver Wert [%]
Alveoläres Infiltrat	79,7	87,5	25,6	39,6
Bronchopneumogramm ^a	56,5	83,3	57,8	51,3
Lobäre oder subsegmentale Atelektase	33,3	29,2	62,8	30,4
Silhouettenphänomen ^b	29,0	79,2	33,3	38,8

^aBronchopneumogramm: innerhalb einer Verschattung werden Bronchiallumina sichtbar, da die umgebenden Alveolen nicht mehr mit Luft gefüllt sind; ^bSilhouettenphänomen: Aufhebung der Kontur von Thoraxorganen durch benachbarten Prozess mit verminderter Strahlentransparenz

Kulturen des Trachealsekrets werden am häufigsten zur Diagnose der Pneumonie herangezogen; ihre Aussagekraft ist aber sehr gering und wird meist überschätzt

Der Erreger einer Pneumonie ist zwar häufig in der polymikrobiellen Flora des Trachealsekrets zu finden, aber es gelingt keine sichere Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion

► Routineüberwachungskultur

Klinische Studien bestätigen, dass durch umfangreiche Diagnostik (z. B. Computertomographie der Nasennebenhöhlen mit Kulturen aus Sinus maxillaris, mikrobiologische Untersuchungen von Urin und intravaskulären Zugängen, Venendoppler, usw.) in mehr als 50% der Fälle andere Diagnosen die klinisch-radiologischen Zeichen einer vermeintlichen Pneumonie erklären können [133].

Computertomographisch können Infiltrate entdeckt werden, die in ca. 1/3 der Fälle nicht im konventionellen Röntgenbild sichtbar werden. Die klinische Bedeutung solcher kleinen Infiltrate ist aber unbekannt [89]. Demgegenüber wird bei Patienten mit ARDS eine Pneumonie im konventionellen Röntgenbild häufig übersehen [14].

Trachealsekret

Kulturen des Trachealsekrets und die Beurteilung der Konsistenz werden am häufigsten zur Diagnose der Pneumonie herangezogen [2]; die Aussagekraft ist aber sehr gering und wird meistens überschätzt. Mit der Intubation werden physiologische Barrieren und Abwehrfunktionen beeinträchtigt, die sich in Veränderungen des Trachealsekrets widerspiegeln. So führt der Fremdkörperreiz des Tubus zur lokalen Inflammation mit vermehrter Sekretbildung [1]. Das Abhusten ist unter tiefer Analgesierung nicht möglich, und die Elimination durch das Flimmerepithel nach oral wird durch die Blockermanschette des Tubus verhindert. Zusätzlich behindern viele Pharmaka (z. B. Opiode, Anticholinergika) die mukoziliäre Funktion, die bei unzureichender Klimatisierung der Atemgase weiter beeinträchtigt wird [84, 106]. Schließlich führen Intubation und endotracheales Absaugen zu Läsionen des Epithels, die bevorzugt von *Pseudomonas aeruginosa* und anderen Erregern kolonisiert werden können [151].

Da Speichel und Sekret aus den Nebenhöhlen nicht auf natürlichem Wege durch Verschlucken entfernt werden, sammeln sie sich in Rückenlage oberhalb der Blockermanschette des Tubus. Im Gegensatz zum physiologischerweise sterilen Sekret der unteren Atemwege finden sich im Oropharynx Keimzahlen bis 10^8 /ml, die unter Beatmung in die Trachea gelangen können. Somit besteht das tracheale Aspirat aus Sekreten des unteren Respirationstrakts (Trachea, Bronchien, terminale Atemwege), aus Sekreten, die aus dem Mund, Pharynx und den Nebenhöhlen stammen, und möglicherweise aus Kondenswasser, das aus den Beatmungsschläuchen unbemerkt zurückfließt. Die heterogene Zusammensetzung erklärt, warum mikrobiologische Kulturen häufig wechselnde Befunde erbringen. So werden die Sensitivität qualitativer Kulturen aus dem Trachealsekret auf 75% und die Spezifität auf höchstens 25% geschätzt [14]. Das bedeutet, dass der Erreger einer Pneumonie zwar häufig in der polymikrobiellen Flora des Trachealsekrets zu finden ist, aber keine sichere Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion gelingt und alle Abschnitte des unteren und oberen Respirationstrakts als Quelle der nachgewiesenen Mikroorganismen in Frage kommen.

Für die Verwendung des Trachealsekrets spricht, dass Grampräparate in Verbindung mit der zytologischen Beurteilung unmittelbar Hinweise auf Infektionserreger geben können (Epithelzellen oder Granulozyten, vergleiche Abb. 2). Angesichts des mäßigen positiven prädiktiven Werts müssen die Befunde aber mit Zurückhaltung interpretiert werden [36], und nur 15% der Trachealsekrete sind nicht mit oropharyngealem Material kontaminiert [159]. Auch quantitative Kulturen können die Aussagekraft nicht wesentlich verbessern, denn der Pneumonieerreger erscheint nicht zwangsläufig in hohen Keimzahlen in der Trachea, außerdem ist der Einfluss einer antibiotischen Vorbehandlung ungewiss, und je nach Schwellenwert sind immer gegenläufige Einbußen in Sensitivität oder Spezifität zu erwarten [36, 95].

Um dem Problem der Zeitverzögerung in der mikrobiologischen Diagnostik zu begegnen, werden in einigen Kliniken ► **Routineüberwachungskulturen** aus respiratorischen Sekreten entnommen. Man versucht, die Erreger nachzuweisen, bevor sie zur klinisch manifesten Pneumonie führen. Insgesamt gibt es zum Stellenwert dieser Vorgehensweise relativ wenige Daten, die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Arbeit sind aber enttäuschend [79]: So diagnostizierte man 125 Pneumonien mit invasiven Methoden, und in 82% davon lagen bereits Ergebnisse aus im Mittel 3 Routinekulturen vor, die 3 bis mehr als 7 Tage zuvor abgenommen worden waren. Nur in ca. 1/3 der Fälle wurden die Erreger vorab vollständig nachgewiesen, bei jeweils ca. 1/4 la-

Bei Verdacht auf Pneumonie ist in jedem Fall die *aktuelle* Diagnostik indiziert

► Lagerung bei Raumtemperatur

Beim Verdacht auf Pneumonie sollten immer Blutkulturen abgenommen werden, da der *relevante* Erreger in diesen eindeutig nachgewiesen werden kann

Wenn die unmittelbare Weitergabe an die Mikrobiologie nicht möglich ist, müssen die das Blut enthaltenden Kulturflaschen vorübergehend in einem Wärmeschrank bebrütet werden

- Geschützte Bürste
- Bronchoalveoläre Lavage

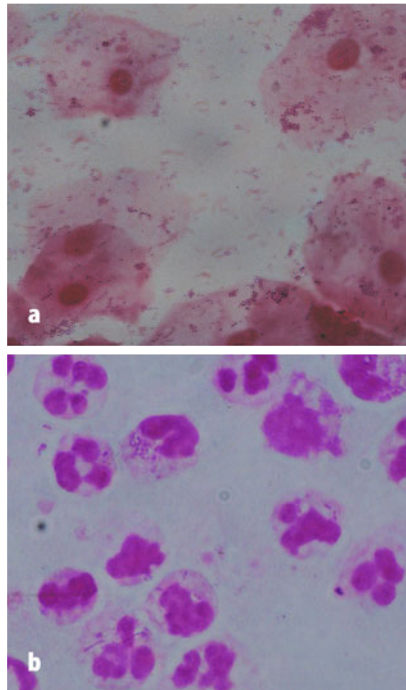


Abb. 2a,b ◀ **Trachealsekret, a Bakterien im Trachealsekret mit vielen Epithelzellen: diagnostisch nicht verwertbar; b qualitativ besseres Trachealsekret mit reichlich Granulozyten und Bakterien**

gen partiell richtige oder gar irreführende Ergebnisse vor und in 12% waren die Routinekulturen steril. Das Ergebnis war umso schlechter, je länger die Kulturen zurücklagen. Die Überwachungskulturen waren in 90% der Fälle sogar mit invasiven Methoden entnommen worden; es ist daher zu erwarten, dass das Ergebnis aus Trachealsekreten noch enttäuschender ist. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass man sich bei Verdacht auf Pneumonie nicht auf Ergebnisse verlassen kann, die im Vorfeld abgenommen wurden, sondern dass in jedem Fall die *aktuelle* Diagnostik indiziert ist.

Unabhängig davon gilt, dass tracheales oder invasiv gewonnenes Sekret unmittelbar zur Verarbeitung an das mikrobiologische Labor geschickt werden muss. Ist dies nicht möglich, muss es bei 4°C aufbewahrt werden [68]. Durch ► **Lagerung bei Raumtemperatur** werden die Ergebnisse verzerrt, da sich *Enterobacteriaceae* wie beispielsweise *Escherichia coli* in den Sekreten vermehren, während Pneumokokken und andere Erreger rasch absterben.

Blutkulturen

Beim Verdacht auf Pneumonie sollten immer Blutkulturen abgenommen werden, da sie die Möglichkeit bieten, den *relevanten* Erreger eindeutig nachzuweisen. Da nur ein Teil der Pneumonien bakteriämisch verläuft, ist die Sensitivität von Blutkulturen allerdings gering. Es wird empfohlen, in zeitlichem Abstand 2–3 Kulturen durch Punktion peripherer Venen an verschiedenen Körperstellen abzunehmen [142]. Die Haut muss zuvor mindestens 1 min desinfiziert werden. Optimal bezüglich des Nachweises sind 30 ml Blut je Punktion. Das Blut wird in aerobe und anaerobe Kulturflaschen verteilt und muss vorübergehend in einem Wärmeschrank bebrütet werden, wenn die unmittelbare Weitergabe an die Mikrobiologie nicht möglich ist. Beim Vergleich mit invasiver Diagnostik als Referenzstandard gelingt bei ca. 1/4 der Pneumonien der Nachweis in der Blutkultur. Da auch extrapulmonale Bakteriämieherde oder Kontaminationen vorliegen können, ist der Erreger in der Blutkultur in ca. 3/4 der Fälle auch der tatsächliche Pneumonieerreger [17, 124].

Invasive Diagnostik

Ein Bronchialabstrich mit ► **geschützter Bürste** und die ► **bronchoalveoläre Lavage (BAL)** gelten als Referenzstandard für die Diagnose der Pneumonie [35], ihr Nutzen wird aber in der Literatur kontrovers beurteilt. So wird neben logistischen Proble-

► Zytologische Beurteilung

Die histologisch-mikrobiologische Diagnose der Pneumonie korreliert hochsignifikant mit einem Befund von mehr als 5% an BAL-Zellen mit intrazellulärem Erregernachweis. Sensible Erreger entgehen schon nach kurzer Anbehandlung dem Nachweis. Wird innerhalb eines Zeitraums von 3 Tagen nach Beginn oder Wechsel der antibiotischen Therapie untersucht, werden fast nur noch resistente Erreger gefunden

men als Nachteil angeführt, aufgrund der zeitlichen Verzögerung könne das Kulturergebnis den Verlauf der Pneumonie nicht mehr benefiziell beeinflussen [123]. Ferner wird die Festlegung auf Grenzwerte als problematisch betrachtet, da die Pneumonie ein mikrobiologisches Kontinuum ist, beginnende Infektionen somit fälschlich als negativ gewertet werden und fatalerweise unbehandelt bleiben [140].

Bei Vergleich mit postmortalen histologischen und mikrobiologischen Befunden ermittelten Chastre et al. [27] beim Nachweis von $>10^4$ KBE/ml für die BAL eine Sensitivität von 91%, eine Spezifität von 78% und positive und negative prädiktive Werte von 83% und 87%. Für die geschützte Bürste ($>10^3$ KBE/ml) waren die Ergebnisse etwas schlechter, wobei die geringere Sensitivität (82%) darauf zurückgeführt wurde, dass ein kleinerer Bereich als bei der BAL erfasst wird [27]. Ein weiterer Vorteil der BAL war, dass nach Zentrifugation unmittelbar die ► **zytologische Beurteilung** erfolgen konnte. Waren in mehr als 5% der BAL-Zellen intrazelluläre Erreger zu sehen, so korrelierte dies hochsignifikant mit der späteren histologisch-mikrobiologischen Diagnose der Pneumonie (neuere Untersuchungen erachten 3% als günstigeren Grenzwert [177]) (Abb. 3). Aufgrund der zytologischen Beurteilung kann entschieden werden, ob man mit der Therapie beginnt, die nach Erhalt der Kulturergebnisse ggf. an das Resistenzmuster adaptiert wird [26]. Die französische Arbeitsgruppe um Chastre achtete in allen Untersuchungen konsequent darauf, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, bei denen die antibiotische Therapie innerhalb der letzten 3 Tage vor der Diagnostik keine Änderung erfahren hatte. Andernfalls werden fast nur noch resistente Erreger gefunden, während sensible Erreger schon nach kurzer Anbehandlung dem Nachweis entgehen [136]. Dies mag der wichtigste Grund sein, warum andere Arbeitsgruppen die Ergebnisse nicht bestätigten konnten und bezweifelten, dass mit invasiven Methoden eine zuverlässige Diagnose der Pneumonie gelingt [172] (Tabelle 2).

Die Beurteilung der Wertigkeit der invasiven gegenüber der nichtinvasiven Diagnostik wird zusätzlich dadurch erschwert, dass auch die histologische Beurteilung nicht uneingeschränkt als Goldstandard für die Diagnose gelten kann: So bedeutet der histologische Nachweis einer Entzündung des Lungengewebes nicht zwangsweise, dass eine bakterielle Infektion vorliegt. Zudem ist die Korrelation mit quantitativen Kulturen von Lungenbiopsien unter antibiotischer Behandlung nochmals schlechter [14, 89]. Außerdem werden die histologischen Kriterien für eine Pneumonie von Pathologen unterschiedlich eingeschätzt, und die mikroskopische Beurteilung ist nur mäßig reproduzierbar [38].

Angesichts der Unsicherheiten im Hinblick auf die Diagnostik beschäftigt sich die neuere Literatur zunehmend mit anderen Zielkriterien. So wurden als Vorteile angeführt, dass sich die behandelnden Ärzte bei einer invasiven Diagnostik sicherer fühlten und Antibiotika gespart werden, da die initiale

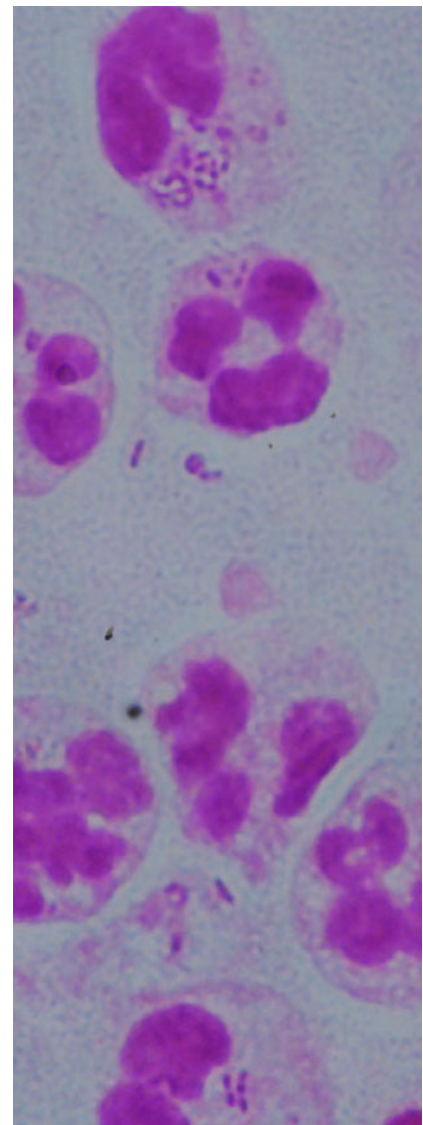


Abb. 3 ► Bronchoalveoläre Lavage mit Nachweis intrazellulärer Erreger

Tabelle 2
Sensitivität und Spezifität der Pneumoniediagnostik mit bronchoalveolärer Lavage (BAL)

Autor	Schwellenwert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Chastre et al. [27]	10 ⁴ KBE/ml ^a	91	78
Torres et al. [172]	10 ⁴ KBE/ml ^a	50 ^b	45 ^b
Guerra u. Baughman [77]	10 ⁴ KBE/ml ^a	89	100
Torres et al. [171]	10 ³ KBE/ml ^a	72	71

^aKBE/ml: Kolonie bildende Einheiten je ml BAL-Flüssigkeit

^bAlle Patienten waren zum Zeitpunkt der BAL bereits mit Antibiotika behandelt

Unter invasiver Diagnostik wurde das Organversagen günstig beeinflusst, und die Letalität der Pneumonie war geringer als bei nichtinvasivem Vorgehen

Behandlung bei fehlendem Nachweis öfter abgesetzt oder eingeschränkt wird [13, 86, 162]. In einer randomisierten prospektiven Multizenterstudie an über 400 Patienten wurden unter invasiver Diagnostik Organversagen günstig beeinflusst, und die Letalität der Pneumonie war geringer als bei nichtinvasivem Vorgehen [64]. Die Patienten wurden anhand des Algorithmus der American Thoracic Society behandelt (s. unten), der sich in 13% der Fälle als inadäquat erwies, da in der Kultur resistente Bakterien wuchsen.

In kleineren Studien konnten die positiven Ergebnisse der invasiven Diagnostik wiederum nicht bestätigt werden [165, 169]. Allerdings spielt auch die örtliche Erregersituation eine bedeutende Rolle, da andere Arbeitsgruppen mit sehr ähnlich gewählter Initialtherapie weniger Therapieversager zu verzeichnen hatten [169]. Ein weiterer Unterschied mag dadurch entstehen, dass die Technik der bronchoalveolären Lavage nicht standardisiert ist [14] und in den meisten Arbeiten nicht detailliert beschrieben wird (Abb. 4).

Technik der fiberoptischen Diagnostik

- ▶ Ausschluss von Kontraindikationen, z. B. erhöhter intrakranieller Druck, hämodynamische Instabilität, bedrohliche Arrhythmien, Thrombozytopenie, zu kleiner Tubusdurchmesser.

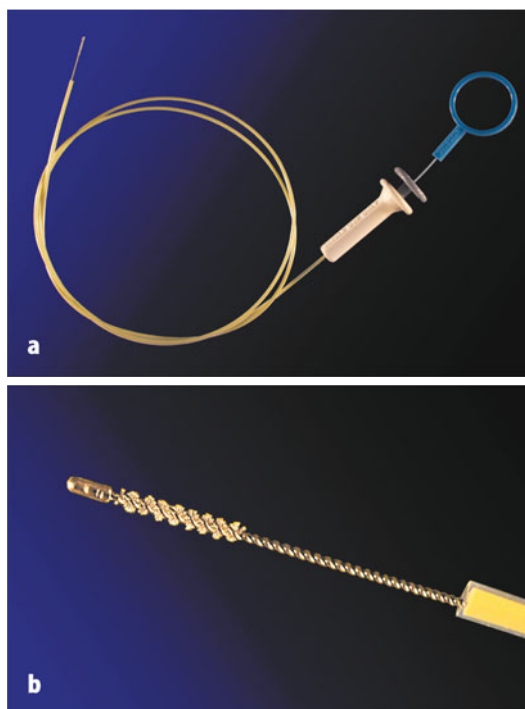


Abb. 4a,b ◀ Katheter mit geschützter Bürste

- ▶ Abklären, ob innerhalb der vergangenen 3 Tage Antibiotika neu angesetzt wurden: In diesem Fall ist das Ergebnis mikrobiologisch kaum verwertbar [136].
- ▶ $F_iO_2=1,0$, Beatmungsfrequenz ca. 20/min, Druckbegrenzung erhöhen, um adäquate Beatmung unter Bronchoskopie zu ermöglichen, PEEP ca. 50% reduzieren, da Anstieg unter Bronchoskopie.
- ▶ Adäquate Sedierung und Analgesie; bei wachen Patienten vorab Vernebelung von 1% Lidocain zur Lokalanästhesie.
- ▶ Unter aseptischen Bedingungen Bronchoskop über Winkelstückadapter einführen, Beatmung, EKG, SpO_2 und Blutdruck kontinuierlich kontrollieren.
- ▶ Rasches und gezieltes Aufsuchen des verdächtigen Segments anhand Röntgenbild oder anhand sichtbarer purulenter Sekretion.
- ▶ *Bronchoalveoläre Lavage (BAL)*.
- ▶ Bronchoskop in Subsegmentbronchus bis zur Verschlussposition vorführen (wedge).
- ▶ Fraktioniert steriles NaCl über Arbeitskanal instillieren, wieder aspirieren und rasch der zytologischen Beurteilung und quantitativen Kultur zuführen.
- ▶ Die ersten 20 ml sollten nicht für die quantitative Diagnostik verwendet werden (bronchial wash) [132].
- ▶ *Geschützte Bürste (PSB, protected specimen brush)* (s. Abb. 4).
- ▶ Spitze des Bronchoskops in der Nähe des gewählten Subsegmentbronchus positionieren, Katheter ca. 3 cm über Bronchoskop hinaus vorschieben.
- ▶ Schutzstopfen herausdrücken, sodass er im Bronchus zu liegen kommt, Bürste ausfahren, in das gewählte Subsegment einführen und durch rotierende Bewegung Material aufnehmen, anschließend Bürste in die innere Katheterhülse und diese wiederum in die äußere Katheterhülse ziehen, dann den gesamten Katheter aus dem Bronchoskop herausziehen.
- ▶ Katheter schrittweise außen mit Alkohol desinfizieren, Bürste ausfahren, mit steriler Schere abschneiden und in 1 ml sterile Flüssigkeit geben [132].

Tabelle 3

Einteilung, antimikrobielles Spektrum und Besonderheiten von Betalaktamen

Substanzklasse (Beispiele)	Antimikrobielles Spektrum	Besonderheiten
Penizilline		
Aminopenizilline (Ampicillin, Amoxicillin)	Strepto-, Enterokokken, Anaerobier, (<i>Enterobacteriaceae</i>)	Amino-/Acylaminopenizillin: durch Kombination mit BLI ^a bessere Wirkung gegen
Acylaminopenizilline (Piperacillin, Mezlocillin)	Verbesserte Wirkung gegen gramnegative Stäbchen inklusive <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Staphylokokken, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> und <i>Bacteriodes fragilis</i>
Penicillinasefeste Penizilline (Oxacillin, Flucloxacillin)	Fast ausschließlich Staphylokokken	
Cephalosporine		Enterokokkenlücke
1. Generation (Cephazolin)	Staphylokokken, einige <i>Enterobacteriaceae</i>	
2. Generation (Cefuroxim, Cefotiam)	Verbesserte Wirkung gegen <i>Enterobacteriaceae</i>	Kombination mit BLI ^a nicht nötig
3. Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon)	Ausgeprägte Wirkung gegen <i>Enterobacteriaceae</i> , schwächer gegen grampositive Erreger	Gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sind Ceftazidim und Cefepim am besten wirksam
Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem)	Extrem breites Spektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien und gegen Anaerobier	Cilastatin verhindert Spaltung von Imipenem durch renale Dehydropeptidase
Monobactame (Aztreonam)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Unwirksam gegen grampositive Bakterien
Betalaktamaseninhibitoren (BLI) (Sulbactam, Tazobactam, Clavulansäure)	Als Monosubstanz nur in Einzelfällen therapeutisch nutzbare Wirkung	Erweiterung des Wirkspektrums von Penizillinen durch Inhibition von Betalaktamasen (s. oben)

^aBLI: Betalaktamaseninhibitor

Tabelle 4

Einteilung, antimikrobielles Spektrum und Besonderheiten von Antibiotika

Substanzklasse (Beispiele)	Antimikrobielles Spektrum	Besonderheiten
Aminoglykoside (Gentamicin, Tobramycin)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , mit Betalaktamen Synergismus auch gegen grampositive Bakterien	Talspiegel möglichst <1 mg/l zur Vermeidung oto- und nephrotoxischer Nebenwirkungen
Fluorchinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	<i>Enterobacteriaceae</i> , Legionellen u. a. atypische Erreger, Staphylokokken; Ciprofloxacin, Levofloxacin: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
Glykopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)	Grampositive Bakterien	Anaphylaktoide Reaktion bei rascher Gabe von Vancomycin
Lincosamide (Clindamycin)	Anaerobier, Staphylokokken	Cave: pseudomembranöse Kolitis (<i>Clostridium difficile</i>)
Makrolide (Erythromycin, Clarithromycin)	Streptokokken, atypische Erreger wie <i>Chlamydia pneumoniae</i> , Legionellen	Erythromycin: Diarrhö, v. a. bei oraler Gabe durch Stimulation von intestinalen Motilinrezeptoren
Oxazolidinone (Linezolid)	Grampositive Bakterien, auch MRSA, vancomycinresistente Enterokokken	
Streptogramine (Quinupristin-Dalfopristin)	Grampositive Bakterien, auch MRSA; gegen <i>E. faecalis</i> nicht wirksam	Wegen Venenreizung Gabe über zentralen Venenkatheter

- ▶ Im Anschluss manuelles Blähen±Beatmung mit PEEP, Kontrolle der Blutgase.
- ▶ Thoraxröntgen zum Ausschluss von Komplikationen, z. B. Pneumothorax, Atelektasen.

Beachte

- ▶ Keine Gabe von Lokalanästhetika über Arbeitskanal, sonst wird (kontaminiertes) Material aus der Trachea in die Bronchien gespült.
- ▶ Absaugen innerhalb der Trachea oder großen Bronchien führt zur Kontamination des Arbeitskanals und erschwert die Beurteilung der bronchoskopisch gewonnenen Proben.
- ▶ Nicht unnötig lange bronchoskopieren.
- ▶ Zum Volumen der BAL gibt es unterschiedliche Empfehlungen, z. B. Aliquots von 20–60 ml bis zum Gesamtvolumen >140 ml [132]. Untersuchungen an Gesunden zeigten, dass die ersten 60 ml lediglich bronchialem Material entsprechen und erst ab 120 ml alveoläres Material gewonnen wird [99].
- ▶ Nach Bronchoskopie ist P_aO_2 /FiO₂ regelmäßig für einige Stunden schlechter, besonders bei manifester Pneumonie, während das Spülvolumen geringen Einfluss hat [7].
- ▶ Bakteriämien durch invasive Diagnostik sind auch bei manifester Pneumonie selten [49], kurzfristige Temperaturerhöhungen kommen häufig vor.

Nichtbronchoskopische Diagnostik

Aufgrund des hohen Aufwands der bronchoskopischen Diagnostik wurden in der Literatur verschiedene Techniken beschrieben, um Sekrete ohne Bronchoskop aus den tieferen Atemwegen zu gewinnen und sie quantitativ auszuwerten. Teilweise wurden spezielle Katheter entwickelt, mit denen die Sekrete direkt oder nach Anspülen mit geringen Volumina von NaCl gewonnen wurden (so genannte Mini-BAL), und teilweise wurden reguläre Katheter mit geschützter Bürste blind eingeführt. In den meisten Untersuchungen wurden die Ergebnisse mit der regulären invasiven Pneumoniediagnos-

Es ist schwierig, allgemein gültige Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen zu geben

Die kalkulierte Initialtherapie muss die 5 häufigsten Erreger sicher erfassen

► Deeskalationsstrategie

tik verglichen, es liegen aber auch Untersuchungen zum Vergleich mit der postmortal gewonnenen Histologie vor [143]. Im Allgemeinen zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit der Standarddiagnostik, v. a. dann, wenn es sich um multifokale oder Pneumonien der rechten Lunge handelte [20]. Beim Vergleich von konventioneller BAL mit einem geschützten, blind eingeführten Katheter (Combikath) stimmten die Ergebnisse sogar in 90% der Fälle überein (U. Frank, F. D. Daschner). Da aufgrund der oben genannten Schwierigkeiten kein Goldstandard zur Diagnose der Pneumonie vorliegt, lässt sich der Stellenwert dieser Untersuchungen schwer beurteilen.

Empfehlung zur Diagnostik

Wegen der Widersprüche in der Literatur ist es schwierig, allgemein gültige Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen zu geben. Kritisch betrachtet kann man die klinisch-radiologische Diagnostik mit Kulturen von Trachealsekret bei beatmeten Patienten jedoch lediglich als Screeninguntersuchung einstufen; erst mit invasiven Verfahren ist eine verlässlichere bakteriologische Diagnostik möglich. Zwar kann eine Pneumonie weitgehend ausgeschlossen werden, wenn das Trachealsekret bei Patienten ohne vorherige Antibiotikatherapie steril ist [14], etwa 1/4 der Kulturergebnisse aus dem Trachealsekret ist aber falschnegativ, und unter laufender Therapie wird der Anteil noch größer. Deshalb ist die invasive Diagnostik in jedem Fall indiziert, wenn bei weiter bestehendem Pneumonieverdacht aus dem Trachealsekret kein schlüssiger Erregernachweis gelingt. Andererseits liegt beim Nachweis von Erregern im Trachealsekret nur in ca. der Hälfte der Fälle tatsächlich eine Pneumonie vor; deshalb muss das Augenmerk auch auf anderen Differenzialdiagnosen liegen. Die Literatur der letzten Jahre deutet auf einen höheren Stellenwert der invasiven Diagnostik hin; sie wird deswegen zunehmend von Experten empfohlen [14, 159]. In die Entscheidung zum generellen diagnostischen Vorgehen fließen aber auch Überlegungen zur Vorhersagbarkeit des Erregerspektrums sowie örtliche Gegebenheiten ein. Dazu zählen die Möglichkeit zur zeitgerechten quantitativen Verarbeitung im mikrobiologischen Labor, die Verfügbarkeit von Bronchoskopen, die Erfahrung des Personals in der Bronchoskopie usw. Möglicherweise stellen die nichtbronchoskopischen Verfahren in Kombination mit der quantitativen Aufarbeitung einen sinnvollen Kompromiss dar, wenn die Pneumonie röntgenologisch multifokal oder auf der rechten Seite lokalisiert ist; in diesen Fällen kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ohne Bronchoskop Material aus dem Pneumoniegebiet gewonnen werden. Zur besseren Einschätzung dieser Verfahren wären aber Studien zum Outcome wünschenswert [82].

Therapiestrategien und potenzielle Risiken

Die antimikrobielle Therapie orientiert sich nicht nur am Erregerspektrum, sondern auch an pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Aspekten. Es muss gewährleistet sein, dass die Antibiotika den Infektionsort in ausreichender Konzentration über ausreichend lange Zeiträume erreichen, ohne toxische Nebenwirkungen zu verursachen. Gleichzeitig muss die Indikation zur Gabe von Antibiotika streng gestellt und täglich überprüft werden, um das Risiko der Resistenzentwicklung möglichst gering zu halten. Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen Charakteristika verschiedener Antibiotika im Überblick.

Eskalation oder Deeskalation

Beim Verdacht auf Pneumonie muss die Behandlung unmittelbar nach Abnahme der Kulturen begonnen werden, da ein verzögerter Beginn nachteilige Folgen für die Patienten haben kann [103, 123]. Die kalkulierte Initialtherapie muss deshalb die 5 häufigsten Erreger sicher erfassen. Um die Risiken der prolongierten Therapie gering zu halten, muss die Gabe jedoch so bald wie möglich gestoppt werden, wenn sich der Infektionsverdacht nicht bestätigt. Ebenso muss im Sinne einer ►Deeskalationsstrategie ein initial breites Spektrum entsprechend der später vorliegenden Kulturergebnisse zurückgestuft werden, wenn dies der klinische Verlauf zulässt. Dies gilt insbesondere für potenziell toxische Medikamente: So sollte beispielsweise bei initialer Kombinationstherapie auf die weitere Gabe von Aminoglykosiden oder Vancomycin verzichtet werden, wenn sich der Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa* bzw. MRSA nicht bestätigt.

► Eskalationsstrategie

Für die Kombinationstherapie gibt es 3 Indikationen: Erweiterung des Spektrums, Synergismus und Verhinderung der Resistenzentwicklung

► Erweiterung des Spektrums

► Synergismus

Kombination aus 2 Betalaktamantibiotika macht wenig Sinn

► Antagonismus

Bakterizide und bakterio statische Substanzen können – zur Erweiterung des Spektrums – gleichzeitig eingesetzt werden

► Verminderte Resistenzentwicklung

► Postantibiotischer Effekt

► Pharmakodynamische Aspekte

Bei klinisch wenig ausgeprägtem Krankheitsbild kann sich die Initialtherapie auf die wahrscheinlichsten Erreger beschränken und wird ggf. bei Versagen erweitert oder geändert: ► **Eskalationsstrategie**. Angesichts der hohen Letalität insbesondere von nosokomial erworbenen Pneumonien ist die Eskalation aber eher für weniger vital bedrohliche Infektionen indiziert, beispielsweise zur Therapie von Harnwegsinfektionen.

Monotherapie oder Kombination

Für die Kombinationstherapie gibt es 3 Indikationen: Erweiterung des Spektrums, verbesserte Wirkung durch Synergismus und Verhinderung der Resistenzentwicklung im Lauf der Behandlung.

Generell erreichen Betalaktamantibiotika (ebenso wie Aminoglykoside) nur geringe Spiegel innerhalb eukaryoter Zellen und wirken deshalb nicht gegen intrazelluläre Erreger. Bei Kombination mit Makroliden kann eine ► **Erweiterung des Spektrums** erreicht werden, wenn atypische Erreger wie Legionellen oder Mykoplasmen in Betracht kommen. Die meisten Cephalosporine wirken unzureichend gegen Anaerobier, die aus dem Intestinaltrakt stammen. Wenn Mischinfektionen mit Anaerobiern zu erwarten sind, beispielsweise bei Aspirationspneumonie im Rahmen eines Ileus oder bei zerfallendem, tumorösem Prozess im Mund oder Rachen kann die Kombination von Cephalosporinen mit Metronidazol (oder Clindamycin) sinnvoll sein.

► **Synergismus** bedeutet, dass sich die Einzelsubstanzen in ihrer Wirkung potenzieren. Als Voraussetzung wird angesehen, dass die Antibiotika unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Somit macht die Kombination aus 2 Betalaktamantibiotika wenig Sinn (beispielsweise Penizilline und Cephalosporine), da allenfalls additive Wirkungen zu erwarten sind. Die Kombination von Antibiotika derselben Substanzklasse sollte daher seltenen Indikationen vorbehalten sein, in denen gezielt das Spektrum erweitert werden soll. Ein ausgeprägter Synergismus besteht zwischen Betalaktamen, v. a. Penizillinen und Aminoglykosiden, der bei schweren Infektionen oder problematischen Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* genutzt werden kann. Im Einzelfall besteht trotz geringer Aminoglykosidempfindlichkeit Synergismus mit Betalaktamen, beispielsweise bei schweren Streptokokkeninfektionen. Offenbar ermöglicht die Hemmung der Zellwandsynthese durch Betalaktame eine bessere Penetration der Aminoglykoside in die Bakterienzellen.

Über den klinisch relevanten ► **Antagonismus** wurde in den 1950er Jahren bei einer Kombination von Penizillin (bakterizid) und Tetrazyklin (bakteriostatisch) berichtet, da die Letalität der Pneumokokkenmeningitis im Vergleich zur Monotherapie mit Penizillin höher war [118]. Aus den negativen Erfahrungen wurde folgert, bakterizide und bakterio statische Antibiotika nicht zu kombinieren. Retrospektiv müssen antagonistische Wirkungen eher als Ausnahme betrachtet werden. Zur Erweiterung des Spektrums können zweifelsohne bakterizide und bakterio statische Substanzen gleichzeitig eingesetzt werden.

► **Verminderte Resistenzentwicklung** durch Kombinationstherapie ist in erster Linie für Tuberkulostatika nachgewiesen. Aber auch unter der Behandlung mit Penizillinen und Cephalosporinen können in knapp 10% resistente Bakterien auftreten. *Pseudomonas aeruginosa* soll besonders häufig während der Therapie Resistenzen gegen Betalaktame, Fluorchinolone oder Aminoglykoside entwickeln [67, 134], doch ist es häufig schwer zu entscheiden, ob die Resistenz entstand oder ob gleichzeitig Stämme mit verschiedenen Resistenzmustern die Infektion verursachten [157].

Bolusgabe oder Dauerapplikation

Schon in den 1950er Jahren zeigte sich, dass die Gesamtdosis von Penizillin zur Heilung experimenteller Streptokokkeninfektionen niedriger war, wenn es niedrig dosiert in kurzen Zeitintervallen appliziert wurde [56, 57]. Allerdings konnten Staphylokokken und Streptokokken nicht unmittelbar nach Entfernung des Antibiotikums nachwachsen (► **postantibiotischer Effekt**) [54, 55], weshalb die praktikablere Form der intermittierenden Gabe zum klinischen Standard wurde [41]. Heute tragen Erreger mit reduzierter Empfindlichkeit, multimorbide Patienten und die Kostensteigerung im Gesundheitswesen dazu bei, dass ► **pharmakodynamische Aspekte** von Antibiotika erneut von Interesse sind, da bei niedrigeren Kosten möglicherweise die klinische Wirksamkeit gesteigert wird.

Die Wirksamkeit von Betalaktamen nimmt nicht weiter zu, sobald die Serumspiegel die minimale Hemmkonzentration der Erreger ca. 4fach überschreiten

▶ **Zeitdauer der Wirkspiegel oberhalb der MHK**

▶ **Spitzenspiegel**

Aminoglykoside haben einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt

Talspiegel von Gentamicin oder Tobramycin sollten <1–2 mg/l liegen, um nephrotoxische Wirkungen zu vermeiden

▶ „Hartford-Nomogramm“

▶ **Pseudomembranöse Kolitiden**

Tierexperimenten und In-vitro-Studien zufolge nimmt die Wirksamkeit von Betalaktamen nicht weiter zu, sobald die Serumspiegel die minimale Hemmkonzentration (MHK) der Erreger ca. 4fach überschreiten [39, 182]. Der postantibiotische Effekt ist von kurzer Dauer und erstreckt sich nur bei Carbapenemen auch auf gramnegative Bakterien [19, 41, 139]. So korreliert die antimikrobielle Aktivität der Betalaktame und vermutlich auch von Vancomycin am besten mit der ▶ **Zeitdauer der Wirkspiegel oberhalb der MHK** [40]. Klinische Erfahrungen liegen v. a. für Cefprozid vor, das sich aufgrund seiner Stabilität bei Raumtemperatur zur Dauerapplikation eignet [9, 117].

Im Gegensatz dazu korreliert die Höhe der ▶ **Spitzenspiegel** von Aminoglykosiden mit dem klinischen Erfolg [97, 137]. Außerdem haben Aminoglykoside einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt, sodass die Talspiegel ohne Beeinträchtigung der Wirksamkeit unterhalb der MHK liegen können. Die Nephrotoxizität der Aminoglykoside beruht auf einer Aufnahme in Epithelzellen des proximalen Tubulussystems, die bei Serumkonzentrationen von ca. 10–15 mg/l einer Sättigungskinetik unterliegt. Während höhere Spiegel keine zusätzliche Akkumulation verursachen, wird allgemein empfohlen, dass die Talspiegel von Gentamicin oder Tobramycin unterhalb von 1–2 mg/l liegen sollen, um nephrotoxische Wirkungen zu vermeiden [8]. Aufgrund der Vorteile hinsichtlich Pharmakodynamik und Verträglichkeit wird heute für viele Indikationen die Tagesdosis auf einmal appliziert [33, 70]. Für Gentamicin und Tobramycin werden 3–5 mg/kg berechnet, und die Infusionszeit sollte nicht weniger als 30 min betragen, u. a. wegen der seltenen Nebenwirkung einer neuromuskulären Blockade [74]. Ausschlussgründe sind u. a. Kreatinin-Clearance <40 ml/min, da sonst eine erhöhte Toxizität zu befürchten ist. Die Festlegung des Dosierungsintervalls kann anhand des ▶ „Hartford-Nomogramms“ vorgenommen werden (Abb. 5) [70].

Selektionsdruck

Systemisch applizierte Antibiotika wirken nicht selektiv am Infektionsort, sondern beeinflussen in unterschiedlichem Ausmaß die patienteneigene Mikroflora. Dies kann die Entstehung, v. a. aber die Ausbreitung resistenter Mikroorganismen fördern und zu Komplikationen führen. Schwere, teils letal verlaufende Diarrhöen und ▶ **pseudomembranöse Kolitiden** durch *Clostridium difficile* sind v. a. mit Breitspektrumpenicillinen, Cephalosporinen und Clindamycin assoziiert, da sich *Clostridium difficile*

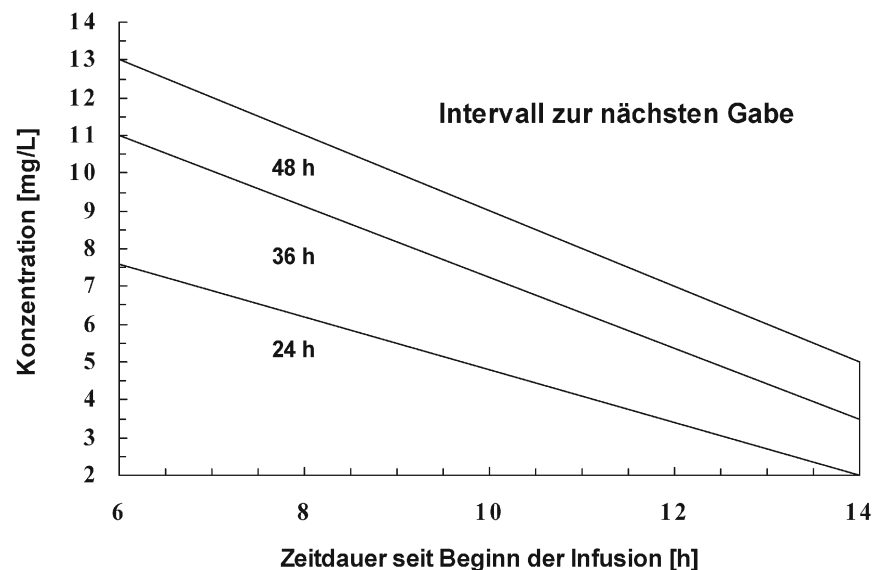


Abb. 5 ▲ **Nomogramm zum Monitoring der Spiegel von Gentamicin und Tobramycin**, nach Freeman et al. [70]. Die Initialdosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht und wird über 30 min infundiert. 6–14 h nach Beginn der Gabe wird die Serumkonzentration bestimmt und anhand des Nomogramms das Zeitintervall zur nächsten Gabe festgelegt. Liegt die Konzentration auf oder über der Linie, so gilt das nächst höhere Intervall

Die Vorbehandlung mit Antibiotika gilt als Risikofaktor für Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und MRSA

► **Kreuzallergie mit Cephalosporinen**

Unter Ampicillin oder Amoxicillin treten in bis zu 20% teils dosisabhängig makulöse Exantheme auf, die nicht alle allergisch bedingt sind

► **Pseudoallergische Reaktion**

► **„drug fever“**

Exzessiv hohe Temperaturen sowie Dissoziation von Temperatur- und Pulsanstieg sprechen für „drug fever“

unter der Therapie selektiv im Darm vermehren kann [100,167]. Antibiotika mit Wirkung auf anaerobe Bakterien sollen besonders die abnorme Kolonisation mit endogenen oder exogenen Mikroorganismen fördern [175], doch üben fast alle Antibiotika bei längerer Anwendung einen Selektionsdruck aus und können dadurch zur Verbreitung von Krankenhauserregern beitragen.

Darm und Oropharynx der Patienten sind wichtige Reservoirs für Erreger, die zunächst kolonisieren, im weiteren Verlauf aber Infektionen hervorrufen können [91, 116]. Nicht nur biliär eliminierte Antibiotika können die Darmflora entscheidend verändern. So erreichen Ciprofloxacin und andere Fluorchinolone durch trans-epitheliale Sekretion hohe Spiegel im Darmlumen [113, 163]. Dadurch werden regelmäßig bei i. v. Gabe *Escherichia coli* und andere *Enterobacteriaceae* aus dem Darm eliminiert [113, 114]. Dieser Effekt ist teilweise therapeutisch nutzbar [115], doch können die Veränderungen der Mikroflora die Kolonisierung mit *Candida* spp. fördern [176]. Problematisch hinsichtlich der Resistenzentwicklung werden aber auch Antibiotika eingestuft, die lediglich subinhibitorisch wirksame Spiegel im Darm erreichen [175]. So kann die Cephalosporinresistenz bei *Enterobacter* spp. induziert werden, und die Häufigkeit resistenter Stämme korreliert eindeutig mit dem Cephalosporinverbrauch [184].

Die Vorbehandlung mit Antibiotika gilt als Risikofaktor für Infektionen durch problematische und schwer therapierbare Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. und methicillinresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA) [21, 59, 129].

Toxizität

Nephro- und Ototoxizität sind schwere Nebenwirkungen von Aminoglykosiden. Da die Toxizität mit den Serumspiegeln korreliert, kann die Messung der Aminoglykosidspiegel das Risiko entscheidend vermindern (s. oben) [8]. Demgegenüber gibt es im Hinblick auf die Nephrotoxizität von Vancomycin keine eindeutige Korrelation mit Serumspiegeln; sie ist v. a. bei gleichzeitiger Gabe anderer nephrotoxischer Medikamente zu befürchten [135]. Krampfanfälle können v. a. bei zentralnervösen Vorschäden und durch zu hohe Dosierung von Imipenem bei Niereninsuffizienz auftreten [147]. Diarrhöen und andere gastrointestinale Symptome zählen zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen von Antibiotika, sind aber nicht zwangsläufig auf bakterielle Fehlbesiedelung zurückzuführen. So wirkt Erythromycin bereits in geringen Dosen (1-mal 200 mg i. v.) auf intestinale Motilinrezeptoren, was therapeutisch zur Stimulation der Darmperistaltik genutzt wird [25].

Allergische Reaktionen

Exantheme und andere allergische Reaktionen sind v. a. für Penizilline beschrieben. Da sie auch als Spätreaktion im Therapieverlauf auftreten können, ist die eindeutige Zuordnung zu einem Medikament bei Intensivpatienten oft schwierig. In ca. 5% der Fälle bestehen ► **Kreuzallergien mit Cephalosporinen**; sie sollten deshalb bei schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Penizilline möglichst nicht verwendet werden. Andererseits wäre es falsch, aufgrund vager Vermutung einer Penizillinallergie oder aufgrund leichter Unverträglichkeit Patienten eine ganze Substanzklasse wichtiger Antibiotika vorzuenthalten. Speziell unter längerer Therapie mit Ampicillin oder Amoxicillin treten in bis zu 20% der Fälle teils dosisabhängig makulöse Exantheme auf, die nur z. T. allergisch bedingt sind. Das Redneck-Syndrom ist eine ► **pseudoallergische Reaktion**, die meist auf zu rasche Gabe von Vancomycin zurückzuführen ist und damit nicht zwangsläufig bei weiteren Gaben auftritt [135].

Antibiotika zählen als häufigste Auslöser von ► **„drug fever“**, das ebenfalls zu den pseudoallergischen Reaktionen gerechnet wird. Es soll bei ca. 10% der hospitalisierten Patienten vorkommen, bei Intensivpatienten sogar noch häufiger [45]. Die Differenzialdiagnose eines medikamenteninduzierten Fiebers zu infektiös bedingtem Fieber ist oft schwierig. Exzessiv hohe Temperaturen sowie Dissoziation von Temperatur- und Pulsanstieg sprechen jedoch für „drug fever“, sofern die Herzfrequenz nicht durch β -Blocker verlangsamt ist (Tabelle 5) [45].

► Empirische Therapie

► Kalkulierte Therapie

Die Initialtherapie muss die speziellen Erreger- und Resistenzspektren der jeweiligen Institution berücksichtigen

► Algorithmus

Entscheidungskriterien: Schwere der Erkrankung, patientenbezogene Risikofaktoren, Beginn der Pneumonie

Therapiedauer

Aus den genannten Risiken ergibt sich, dass für den Einsatz von Antibiotika in jedem Fall klare Indikationen bestehen müssen und dass das Spektrum möglichst schmal und die Therapiedauer so kurz wie möglich sein müssen. Außerdem muss täglich kritisch überprüft werden, ob eine bereits begonnene Antibiotikagabe weiter erforderlich ist. So gibt es gute klinische Studien, die zeigen, dass man Antibiotika nach wenigen Tagen absetzen sollte, wenn sich der initiale Verdacht auf Pneumonie im Verlauf nicht bestätigt: Dadurch werden nicht nur die Behandlungskosten, sondern auch das Risiko von Superinfektionen mit resistenten Bakterien signifikant gesenkt und möglicherweise sogar die Letalität günstig beeinflusst [64, 168].

Derzeit gibt es keine verlässlichen Daten zur optimalen Therapiedauer von Pneumonien [159]. Als Grundregel gilt, dass Antibiotika spätestens 3 Tage nach dem Abklingen der klinischen Zeichen abgesetzt werden können; die radiologischen Zeichen klingen aber meist verzögert ab. In den meisten Fällen ist eine 7- bis 10-tägige Therapie ausreichend [159]. Für problematische Erreger wie Legionellen oder *Pseudomonas aeruginosa* werden bei kompliziertem Verlauf längere Therapien empfohlen, doch sollte man sich auch hier am klinischen Bild orientieren [21, 46, 159].

Algorithmus zur kalkulierten Therapie

Während viele Maßnahmen in der Intensivmedizin supportiv sind, ermöglichen Antibiotika eine kausale Therapie. Um den optimalen Erfolg zu erzielen, muss die Behandlung möglichst früh, also unmittelbar nach Abnahme der mikrobiologischen Diagnostik, begonnen werden. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine Kulturergebnisse vorliegen, spricht man streng genommen von ► empirischer Therapie, die sich an den wahrscheinlichsten Erregern orientiert. Ist der Erreger bekannt, nicht aber seine Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika, spricht man von ► kalkulierter Therapie. Meist werden die Begriffe nicht streng unterschieden.

Für Pneumonien kann zwar ein typisches, aber nicht allgemein gültiges Erregerspektrum angegeben werden. Speziell bei Pneumonien, die mehrere Tage nach der Aufnahme in das Krankenhaus beginnen, gibt es beträchtliche regionale Unterschiede [158]. Die Initialtherapie muss deshalb die speziellen Erreger- und Resistenzspektren der jeweiligen Institution berücksichtigen. Um dies zu ermöglichen, sollte jede Intensivstation in etwa 1/4-jährlichem Abstand von ihrem mikrobiologischen Labor Auskunft über die 5 häufigsten Erreger wichtiger nosokomialer Infektionen einschließlich der Antibiotikaempfindlichkeiten erhalten.

Zur Therapie der Pneumonie wurde von der American Thoracic Society ein ► Algorithmus erarbeitet, der in ähnlicher Form von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft übernommen wurde [21, 181]. Er ist eine wertvolle Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Antibiotika, muss aber an einigen Stellen ergänzt und auf die lokalen Gegebenheiten abgestimmt werden.

Im Rahmen des Algorithmus gibt es 3 Entscheidungskriterien: Schwere der Erkrankung, patientenbezogene Risikofaktoren und Beginn der Pneumonie, bezogen auf den Aufnahmezeitpunkt in das Krankenhaus (Abb. 6).

Tabelle 5
Differenzialdiagnose des Fiebers bei Intensivpatienten, modifiziert nach Cunha [45]

Temperatur	<39°C	>39°C–<41°C	>41°C
Nichtinfektiös	Postoperativ, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Pankreatitis, gastrointestinale Blutung	Drug fever, Transfusionsreaktion	Drug fever, maligne Hyperthermie, hypothalamische Dysregulation, Hitzschlag
Infektiös	Harnwegsinfektion, Wundinfektion, <i>Clostridium-difficile</i> -Diarrhö	Pneumonie, Peritonitis, andere schwere Infektionen	Sehr selten infektiös

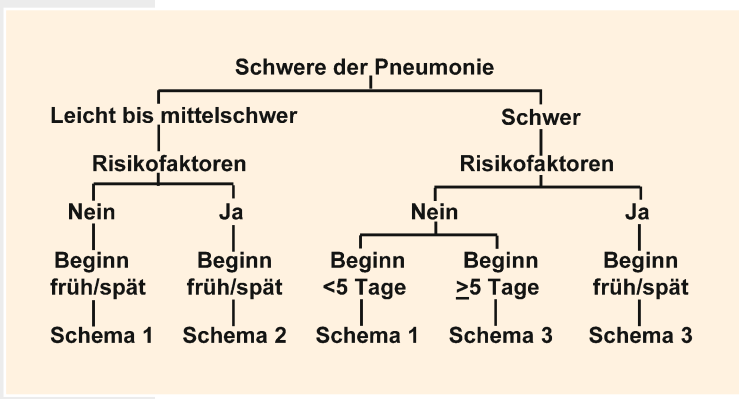


Abb. 6 ◀ **Algorithmus zur Therapie der nosokomialen Pneumonie, nach Campbell et al. [21]**

► **Erregerspektrum**

► **Kerngruppe**

Erreger der Kerngruppe sind typisch für Frühpneumonien, müssen aber bei jeder Pneumonie mit ins Kalkül gezogen werden

► **Cephalosporine der 2. oder der 3. Generation**

► **Aminopenizilline in Kombination mit Betalaktamaseninhibitoren**

► **Fluorchinolone**

Das genannte Erregerspektrum gilt nicht, wenn der Patient schon vorab mit Antibiotika behandelt wurde oder stationär untergebracht war

Frühpneumonie

Wenn sich die Pneumonie innerhalb der ersten 3–5 Tage nach der Aufnahme manifestiert, wird sie als Frühpneumonie bezeichnet. Das ► **Erregerspektrum** umfasst überwiegend Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus*, wobei Letzterer besonders häufig bei jüngeren Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma zu finden ist [153]. Vor allem bei älteren Menschen kommen auch *Enterobacteriaceae* wie beispielsweise *Escherichia coli* und *Klebsiella* spp. vor, aber man erwartet bei der Frühpneumonie keine multiresistenten Isolate. Die genannten Erreger werden als ► **Kerngruppe** zusammengefasst: Sie sind zwar typisch für Frühpneumonien, müssen aber bei jeder Pneumonie mit ins Kalkül gezogen werden. Zur Therapie werden ► **Cephalosporine der 2. oder der 3. Generation** empfohlen (ohne spezielle Wirksamkeit gegen Pseudomonaden) oder ► **Aminopenizilline in Kombination mit Betalaktamaseninhibitoren** [21]. Der Inhibitor ist wichtig, da Betalaktamasen bei *Staphylococcus aureus* relativ häufig vorkommen und nicht selten auch von *Haemophilus influenzae* gebildet werden. Bei Allergie gegenüber Betalaktamantibiotika können ► **Fluorchinolone** eingesetzt werden, wobei neuere Präparate mit besserer Wirksamkeit gegen grampositive Erreger wie beispielsweise Moxifloxacin oder Levofloxacin gegenüber Ciprofloxacin zu bevorzugen sind (Tabelle 6).

Das genannte Erregerspektrum gilt nicht mehr, wenn der Patient schon vorab mit Antibiotika behandelt wurde oder wenn er zuvor in einem anderen Krankenhaus (auch auf Normalstation) untergebracht war. In diesen Fällen kommen zusätzlich nosokomiale oder problematisch zu behandelnde Erreger wie Pseudomonaden, *Enterobacter* spp. und MRSA in Betracht, und man kann nicht mehr von einer Frühpneumonie im eigentlichen Sinne ausgehen [90, 173].

Tabelle 6
Therapieschema 1: leichte bis mittelschwere Frühpneumonie, modifiziert nach Campbell et al. [21] und Vogel et al. [181]

Häufigste Erreger (Kerngruppe)	Initialtherapie (Antibiotika der Kerngruppe)
Pneumokokken	Cephalosporin (2. oder 3. Generation ohne spezielle
<i>Staphylococcus aureus</i> (nicht MRSA)	Pseudomonaswirksamkeit) Aminopenizillin+BLI ^a
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bei Allergie gegen Betalaktamantibiotika: Fluor-
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	chinolon mit guter Wirksamkeit gegen grampositive
(nichtmultiresistente <i>Enterobacteriaceae</i>)	Bakterien (z.B. Levofloxacin, Moxifloxacin)

Das Schema zur Frühpneumonie gilt nur für Patienten ohne spezielle Risikofaktoren (s. unten) mit Pneumoniebeginn innerhalb der ersten 3–5 Tage nach Aufnahme in das Krankenhaus, wobei vorheriger Aufenthalt auf Normalstation mitgezählt wird. Bei (ambulanter) Vorbehandlung mit Antibiotika kann man ebenfalls nicht mehr vom normalen Erregerspektrum der Frühpneumonie ausgehen. Bei schwerem Verlauf kann die Kombinationstherapie gerechtfertigt sein (z. B. mit Makrolidantibiotikum, s. Text)
^aBLI: Betalaktamaseninhibitor

► **Kriterien für schwere Pneumonien**

► **Schwere, lebensbedrohliche Frühpneumonie**

Empfohlene Pharmaka: Cephalosporine der 2. oder 3. Generation, oder Amino-/ Acylaminopenicilline plus Betalaktamaseninhibitor, jeweils in Kombination mit Makroliden

► **Erweiterung des Therapieschemas**

► **Risikofaktoren**

Eine weitere Einschränkung zum genannten Therapieschema betrifft den Schweregrad der Pneumonie. Als ► **Kriterien für schwere Pneumonien** gelten respiratorisches Versagen mit der Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung, radiologisch schnelle Progression und schwere Sepsis mit Hypotension und beginnendem Nierenversagen [21]. Zeichen der Beeinträchtigung anderer Organsysteme – beispielsweise mentale Konfusion – müssen sicherlich gleichermaßen als Ausdruck einer schweren Pneumonie gelten. Nach dem Algorithmus der ATS würde auch bei derart dramatischen Krankheitsbildern beispielsweise die Monotherapie mit einem Cephalosporin der 2. Generation als ausreichend angesehen, wenn der Patient keine speziellen Risikofaktoren hat und die Pneumonie unmittelbar nach der Aufnahme in das Krankenhaus auftritt (Abb. 6). Aus verständlichen Gründen scheint es vielen Klinikern zu riskant, sich bei ► **schweren, lebensbedrohlichen Frühpneumonien** auf die Wirksamkeit eines einzigen Präparats zu verlassen. Wir empfehlen in diesen Fällen eines der oben genannten Betalaktamantibiotika oder auch Acylaminopenizilline plus Betalaktamaseninhibitor in Kombination mit Makroliden, wie dies in ähnlicher Weise für ambulant erworbene Pneumonien mit schwerem Verlauf empfohlen wird [6, 141]. Grundlage dieser Empfehlung sind u. a. Daten aus retrospektiven Studien, in denen die Überlebensprognose bei schweren, bakteriämisch verlaufenden Pneumokokkenpneumonien durch Kombination von 2 wirksamen Substanzen gegenüber der Monotherapie verbessert werden konnte [183]. Nach Möglichkeit sollte im Sinne einer Deeskalation versucht werden, das Regime im weiteren Verlauf zurückzustufen.

Pneumonie bei Risikofaktoren

Liegen spezielle Risikofaktoren vor, sieht der Algorithmus eine ► **Erweiterung des Therapieschemas** der Frühpneumonie vor. In speziellen Situationen kann eine antimykotische oder antivirale Therapie erforderlich sein, die im Algorithmus nicht berücksichtigt ist und bei den erregerbezogenen Therapien ausgeführt wird (s. unten).

Aspirationspneumonie

Als ► **Risikofaktoren** für Aspirationspneumonien gelten Koma, Schluckstörungen sowie operative Eingriffe im Mund, Pharynx und Abdomen. Bei Pneumonie nach dokumentierter Aspiration sieht der Algorithmus vor, das antimikrobielle Spektrum auf Anaerobier zu erweitern (Tabelle 7) [21]. Da strikt anaerobe Bakterien nach Kontakt mit Raumluft rasch absterben, können sie nur durch spezielle Transport- und Kulturbedingungen nachgewiesen werden. So gibt es zur Häufigkeit von Anaerobiern und deren Bedeutung für die Prognose der Pneumonie unterschiedliche Angaben

Tabelle 7

Therapieschema 2: Pneumonie bei Risikofaktoren, modifiziert nach Campbell et al. [21] und Vogel et al. [181]

Erreger zusätzlich zur Kerngruppe	Initialtherapie zusätzlich zur Kerngruppe
Anaerobier z. B. Aspiration von Darminhalt, Aspiration bei oropharyngealem Tumor oder bei sehr schlechtem Zahnstatus	Metronidazol oder Clindamycin. Amino- oder Acylaminopenizilline+BLI ^a oder Moxifloxacin (oder Carbapeneme) wirken alleine ausreichend gegen Anaerobier
Berechtigter Verdacht auf MRSA z. B. in Endemiegebieten, bei Kontakt mit MRSA-Trägern, zuvor kolonisierter Patient	Vancomycin bis MRSA ausgeschlossen. Bei schwerer MRSA-Pneumonie Kombination mit anderen Antibiotika nach Antibiogramm; alternativ Linezolid
Legionellen z. B. bei Ausbruchssituation, Steroidtherapie, Immunsuppression nach Organtransplantation	Fluorchinolone oder Makrolide (±Rifampicin)

^aBLI: Betalaktamaseninhibitor; weitere Erläuterungen s. Text

Anaerobier treten fast ausschließlich im Rahmen polymikrobieller Infektionen in Verbindung mit aeroben Bakterien auf

▶ **Aspiration von saurem Magensaft**

▶ **Aspiration von Darminhalt**

Kombination aus Amino- oder Acylaminopenizillinen mit Betalaktamaseninhibitor ausreichend gegen Anaerobier wirksam

▶ **Methicillinresistenz**

Methicillinresistenz bedeutet: Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame sind als klinisch unwirksam einzustufen

▶ **ORSA**

▶ **mecA-Gen**

▶ **Risikofaktoren für MRSA**

[128, 161]. Sie treten jedoch fast ausschließlich im Rahmen polymikrobieller Infektionen in Verbindung mit aeroben Bakterien auf [50].

Die ▶ **Aspiration von saurem Magensaft**, beispielsweise bei Einleitung einer Vollnarkose, ruft eine chemische Schädigung der Lunge hervor und stellt per se keine Indikation zur Gabe von Antibiotika dar [127], auch wenn dies – oft wider besseren Wissens – eine häufige Vorgehensweise in Kliniken ist [152]. Demgegenüber muss bei einer ▶ **Aspiration von Darminhalt**, beispielsweise bei obstruktivem Ileus oder bei Aspiration im Rahmen ausgedehnter tumoröser Prozesse im Mund oder Pharynx oder bei sehr schlechtem Zahnstatus, mit der Beteiligung anaerober Bakterien gerechnet werden. Ebenso sollte man an Anaerobier denken, wenn im späteren Verlauf von Pneumonien Komplikationen auftreten wie Abszesse, Empyem, nekrotisierende Pneumonie oder faulig riechendes putrides Sekret.

Um das für Frühpneumonien empfohlene antimikrobielle Spektrum auf anaerobe Bakterien zu erweitern, müssen Cephalosporine mit Metronidazol oder Clindamycin kombiniert werden. Dies gilt auch für die meisten Fluorchinolone wie Levofloxacin oder Ciprofloxacin, während Moxifloxacin ausreichende Wirkung gegenüber Anaerobiern besitzt. Die Kombination aus Amino- oder Acylaminopenizillinen mit Betalaktamaseninhibitor ist ebenfalls ausreichend gegen Anaerobier wirksam. Carbapeneme werden für Spätpneumonien empfohlen und besitzen ausgeprägte Wirkung gegen Anaerobier, sodass die zusätzliche Gabe von Metronidazol oder Clindamycin nicht sinnvoll ist.

Pneumonie durch MRSA

Die ▶ **Methicillinresistenz** von *Staphylococcus aureus* beruht auf einer Veränderung der Zielstruktur für Betalaktamantibiotika, nämlich den Penizillinbindeproteinen [138]. Methicillinresistenz bedeutet deshalb, dass alle Penizilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame als klinisch unwirksam einzustufen sind, auch wenn das mikrobiologische Labor aufgrund der Testung in vitro den Erreger als empfindlich gegenüber einzelnen Betalaktamen angibt [108]. Da MRSA häufig gegen andere Antibiotikaklassen wie beispielsweise Fluorchinolone resistent sind, wird der Begriff heute auch im Sinne „multiresistenter *Staphylococcus*“ benutzt. Da die Testung heute nicht mehr gegen Methicillin, sondern gegen Oxacillin durchgeführt wird, verwendet man teilweise synonym den Begriff ▶ **ORSA**. Meist werden spezielle und u. U. längere Kulturbedingungen benötigt, um die Resistenz zu erkennen. Das bedeutet für den Kliniker, dass er die Resistenz erst erfährt, nachdem zunächst lediglich *Staphylococcus aureus* als Erreger identifiziert wurde. Als Goldstandard gilt die PCR zum Nachweis des ▶ **mecA-Gens**, das für das veränderte Penizillinbindeprotein kodiert; die Methodik ist aber nicht in allen Routinelaboratorien verfügbar [24].

MRSA-Infektionen wurden erstmals in den 1960er Jahren in England und den USA beschrieben; mittlerweile kommen sie weltweit vor und führen zu Ausbrüchen und Epidemien innerhalb von Krankenhäusern. Darüber hinaus finden sich in letzter Zeit zunehmend Berichte über die Verbreitung von MRSA außerhalb von Kliniken [108, 131]. Innerhalb Europas gibt es beträchtliche Unterschiede: So sind MRSA in den skandinavischen Ländern und den Niederlanden eine Rarität, während in Belgien, Frankreich, Italien und anderen südlichen Ländern mehr als 50 % der *Staphylococcus-aureus*-Isolate auf Intensivstationen gegen Methicillin resistent sind [110, 178]. Die Vergleichswerte für Deutschland betragen derzeit etwa 15 % [107].

Prädilektionsstellen für die Besiedelung mit MRSA sind die Nasenhaupthöhle und die Hände. Letztere sind aber meist nur sekundär kolonisiert, da die Behandlung der Nase mit Mupirocinsalbe in aller Regel auch zur Dekolonisierung an den Händen führt [23]. Patienten können über viele Monate oder Jahre mit MRSA kolonisiert sein, und besonders bei Kolonisation von Trachea, Anus oder chronisch ulzerierenden Wunden ist eine dauerhafte Sanierung schwer zu erreichen [108].

Als ▶ **Risikofaktoren für MRSA** gelten deshalb: bekannte Kolonisierung oder Infektion mit MRSA bei früheren Krankenhausaufenthalten, Verlegung von Patienten aus Ländern, Kliniken oder anderen Institutionen mit hohem endemischem Vorkommen von MRSA und lange Vorbehandlung mit Antibiotika, v. a. mit Fluorchinolonen [53]. Obwohl eine Resistenzentwicklung de novo kaum zu erwarten ist, fördern Antibiotika die Besiedelung von Patienten mit MRSA. Das spezielle Risiko der Fluorchi-

Um das antimikrobielle Spektrum der kalkulierten Therapie auf MRSA zu erweitern, gelten Glykopeptidantibiotika als Standard

Vancomycin soll nur bei berechtigtem Verdacht auf MRSA eingesetzt werden

► GISA

► Typische Pneumonie

► Atypische Pneumonie

nolonantibiotika ist möglicherweise darauf zurück zu führen, dass sie in vielen Körpersekreten – so auch im Schweiß – hohe Konzentrationen erreichen und damit möglicherweise die Besiedelung der Haut mit resistenten Mikroorganismen erleichtern [53].

Um das antimikrobielle Spektrum der kalkulierten Therapie auf MRSA zu erweitern, gelten Glykopeptidantibiotika – in erster Linie Vancomycin – als Standard [21]. Die hohe Letalität von MRSA-Pneumonien (>50%) verdeutlicht aber, dass dringend Bedarf an weiteren Therapieoptionen besteht. Man geht davon aus, dass MRSA nicht virulenter sind als sensible Staphylokokken, die Unterschiede in der Letalität begründen sich aber nur teilweise darin, dass MRSA häufiger bei schwer kranken Patienten auftreten. Vielmehr liegt die hohe Letalität von MRSA-Pneumonien in den schlechteren Therapiemöglichkeiten begründet. Die Letalität von Pneumonien durch methicillinempfindliche *Staphylococcus aureus* ist signifikant höher, wenn mit Vancomycin an Stelle von penicillinasefesten Penizillinen behandelt wird und entspricht damit der hohen Letalität von MRSA-Pneumonien [76]. Zum einen wirken Betalaktame schneller bakterizid auf Staphylokokken als Vancomycin, zum anderen erreicht Vancomycin unzureichende Spiegel im Lungengewebe [44].

Für den Kliniker bedeutet dies, dass Vancomycin nur bei berechtigtem Verdacht auf MRSA eingesetzt werden soll. Zur Behandlung von Pneumonien durch methicillinsensible Staphylokokken sind die penicillinasefesten Penizilline Mittel der Wahl oder alternativ Cephalosporine der ersten Generation. Die Indikation für Vancomycin ergibt sich nur in Ausnahmesituationen, beispielsweise bei schwerer Anaphylaxie gegen Betalaktame.

Um eine bessere Wirksamkeit gegen MRSA-Pneumonien zu erreichen, wird Vancomycin in der klinischen Praxis häufig mit anderen Antibiotika kombiniert, die sich in der Resistenztestung als wirksam erwiesen haben. Während Fluorchinolone häufig unwirksam gegenüber MRSA sind, ist die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden variabel und bei Rifampicin häufig günstig, es fehlen aber systematische Untersuchungen, die einen klaren Vorteil dieser Kombinationen gegenüber der Monotherapie mit Vancomycin zeigen (Tabelle 7) [108].

Die MRSA-Problematik verschärfte sich in den letzten Jahren, nachdem zunächst in Japan, dann in den USA und schließlich auch in Europa schwere und oft tödlich verlaufende Infektionen durch MRSA mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Glykopeptiden beschrieben wurden (Glykopeptid-intermediär-empfindliche *Staphylococcus aureus*: ►GISA, definiert als minimale Hemmkonzentration bis 8 mg/l Vancomycin) [4, 88, 150]. Die Untersuchung von MRSA mit speziellen Testmethoden ergab, dass Stämme mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Vancomycin vereinzelt auch in Deutschland vorkommen [73]. Noch dramatischer sind weitere Berichte zu werten, nachdem in den USA vereinzelt MRSA gefunden wurden, die das Vancomycinresistenzgen aus vancomycinresistenten Enterokokken in sich tragen (*vanA*-Gen) und somit hochresistent gegen Glykopeptide sind (MHK \geq 128 mg/l Vancomycin) [5].

Mit dem neuen Oxazolidinonantibiotikum Linezolid wurden bei der Behandlung von MRSA-Pneumonien vergleichbare Ergebnisse wie mit Vancomycin erreicht [164], und Resistenzen wurden nur in äußerst seltenen Einzelfällen beschrieben. Eine Reanalyse zusammen mit weiteren klinischen Daten ergab sogar einen Vorteil von Linezolid gegenüber Vancomycin [187]. Linezolid stellt somit eine wertvolle therapeutische Alternative dar, weitere klinische Studien sind jedoch wünschenswert, um zu klären, ob tatsächlich eine therapeutische Überlegenheit für MRSA-Pneumonien besteht [111]. Die Streptogramine Quinopristin-Dalfopristin erwiesen sich ebenfalls gleichwertig mit Vancomycin, Resistenzen scheinen allerdings häufiger aufzutreten [65].

Legionellen und andere atypische Erreger

Nach dem klinischen Bild unterschied man ursprünglich zwischen ►**typischen Pneumonien**, wie sie v. a. durch Pneumokokken hervorgerufen wurden (hohes Fieber, Schüttelfrost, purulenter Auswurf, Rasselgeräusche bei der Auskultation, röntgenologisch Lobärpneumonie) und ►**atypischen Pneumonien**. Diese waren von der klinischen Untersuchung her weniger eindrucksvoll, dafür zeigten sich ausgeprägte röntgenologische Befunde im Sinne einer interstitiellen Pneumonie. Das Konzept wurde weitgehend verlassen, nachdem gerade unter Anbehandlung mit Antibiotika auch

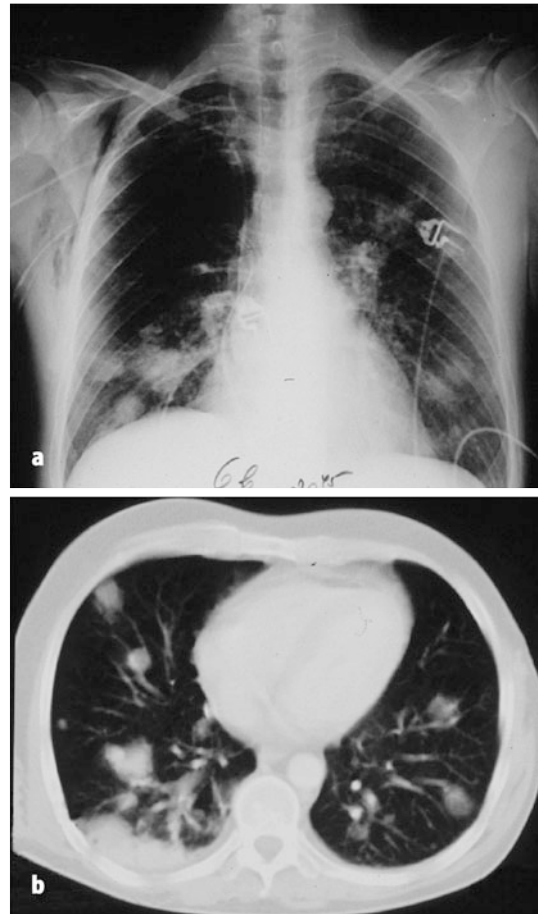


Abb. 7a,b ► Herdförmige
Pneumonie durch *Legionella*
micdadei bei einem Patienten
nach Lebertransplantation

► Legionellaantigen

Pneumokokkenpneumonien einen schleichenden klinischen Verlauf nehmen können und andererseits auch Lobärpneumonien durch Legionellen hervorgerufen werden können. Die Einteilung in typische bakterielle Erreger (vergleiche Frühpneumonie) und die häufig schwierig zu diagnostizierenden atypischen Erreger wurde jedoch beibehalten, da sich daraus praktische Konsequenzen für die Therapie ergeben.

Legionellenpneumonien kommen gelegentlich endemisch vor, als Risikofaktoren gelten u. a. chronisches Nierenversagen, Neutropenie, Kortikosteroide und andere immunsuppressive Medikamente (Abb. 7) [22]. Für die häufig vorkommende Spezies *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 lässt sich das ► Legionellaantigen im Urin nachweisen; im Verdachtsfall sollte die Untersuchung 3-mal pro Woche erfolgen. Der kulturelle Nachweis von Legionellen ist schwierig und wird durch Spezialverfahren wie Immunfluoreszenz oder PCR ergänzt, die von einzelnen Laboratorien angeboten werden. Die Diagnose kann deshalb oft nicht unmittelbar gestellt werden und stützt sich auf den Verlauf serologischer Untersuchungen. Die Erreger vermehren sich intrazellulär und sind damit gegen Betalaktame und Aminoglykoside unempfindlich, da diese nur in geringem Ausmaß in eukaryote Zellen aufgenommen werden. Beim Verdacht auf Legionellen muss das Therapieschema der Frühpneumonie deshalb um Antibiotika erweitert werden, die auch intrazelluläre Erreger abtöten. In der Vergangenheit wurde meist Erythromycin in hoher Dosierung (bis 4-mal 1 g i. v.) empfohlen, das beim Nachweis von Legionellen mit Rifampicin kombiniert werden kann. Die Überlegenheit der hohen Dosierung wurde allerdings nie bewiesen, und heute erfolgt die Behandlung meist mit Fluorchinolonen oder neueren Makrolidantibiotika [58] (Tabelle 7).

Beide Substanzgruppen wirken auch gegen andere atypische Erreger wie Chlamydien oder Mykoplasmen; der Nachweis ist ebenfalls schwierig und stützt sich auf serologische Untersuchungen und PCR; bei Mykoplasmeninfektion können Kälteagglutinine Hinweise geben, die in etwa der Hälfte der Fälle positiv sind.

Tabelle 8

Therapieschema 3: Spätpneumonie oder spezielle Risiken, modifiziert nach Campbell et al. [21] und Vogel et al. [181]

Erreger zusätzlich zur Kerngruppe	Initiale Kombinationstherapie
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (auch bei Bronchiektasen, langer Vorbehandlung mit Antibiotika), Multiresistente <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterobacter</i> spp. Therapieschema muss an lokale Häufigkeiten der Erreger adaptiert werden (z. B. <i>Acinetobacter</i> spp., MRSA, <i>Stenotrophomonas</i>), s. Text	Piperacillin+Betalaktamaseninhibitor oder Carbapenem (Meropenem, Imipenem) oder pseudomonaswirksames Cephalosporin (Ceftazidim, Cefepim), jeweils in Kombination mit Fluorchinolon (Ciprofloxacin, Levofloxacin) oder Aminoglykosid (Tobramycin)

► ***Pseudomonas aeruginosa***

Monotherapie liefert bei Pneumonien insgesamt vergleichbar gute Ergebnisse wie Kombinationstherapie, für spezielle Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* ist jedoch die Kombinationstherapie überlegen

► **Aminoglykoside bei Pneumonie****Spätpneumonie**

Beginnt eine Pneumonie mehr als 5 Tage nach der Aufnahme des Patienten, kommen neben den bei Frühpneumonien genannten Bakterien zunehmend multiresistente nosokomiale Erreger in Betracht. Neben *Enterobacteriaceae* und *Staphylococcus aureus* kommt in vielen Institutionen häufig ► ***Pseudomonas aeruginosa*** vor, der Pneumonien mit einer besonders hohen Letalität verursacht [62, 155]. Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen (zystische Fibrose, Bronchiektasen) oder nach Vorbehandlung mit Antibiotika oder mit Steroiden haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Pseudomonaspneumonien [21].

Die Initialtherapie der Spätpneumonie sollte in jedem Fall so ausgerichtet sein, dass *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* erfasst werden. Obwohl einige Studien zeigten, dass durch Monotherapie bei Pneumonien insgesamt vergleichbar gute Ergebnisse wie mit Kombinationstherapie erzielt werden können, gibt es klare Hinweise, dass die Kombination für spezielle Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa* überlegen ist [16, 67, 87]. Meist werden Aminoglykoside oder Fluorchinolone mit Betalaktamen kombiniert [125, 159]. Von den Aminoglykosiden ist in aller Regel Tobramycin am besten wirksam und von den Fluorchinolonen Ciprofloxacin. Alternativ kommt Levofloxacin in Frage, es wirkt allerdings in vitro etwas schwächer und wird durch weniger klinische Studien als Ciprofloxacin gestützt [125]. Von den Betalaktamen kommen Piperacillin plus Tazobactam in Frage, die Carbapeneme Meropenem oder Imipenem oder pseudomonaswirksame Cephalosporine wie Cefepim oder Ceftazidim. Letzteres wirkt allerdings nur unzureichend gegen *Staphylococcus aureus* und war bei Kombination mit Tobramycin im Vergleich zu Piperacillin-Tazobactam plus Tobramycin in der Behandlung nosokomialer Pneumonien unterlegen [94] (Tabelle 8).

Zur Verwendung von ► **Aminoglykosiden bei Pneumonie** gibt es geteilte Meinungen [185]. Die Kritiker führen an, dass Aminoglykoside schlecht in respiratorische Sekrete diffundieren, während für Ciprofloxacin und andere Fluorchinolone hohe Spiegel im Lungengewebe nachgewiesen sind. Obwohl pharmakokinetische Untersuchungen wichtig sind, müssen sie vorsichtig interpretiert werden: Zum einen berücksichtigen viele Spiegelmessungen nicht die heute gebräuchliche Einmalgabe von Aminoglykosiden und den postantibiotischen Effekt, zum anderen spiegeln Gewebekonzentrationen von Ciprofloxacin aufgrund seiner intrazellulären Anreicherung nicht direkt die Wirksamkeit gegen *Pseudomonas* wider. Die Wirksamkeit von Aminoglykosiden bei gramnegativen Pneumonieerregern ist klinisch belegt [97, 137], allerdings treten sie aufgrund der Toxizitätsrisiken zunehmend in den Hintergrund.

Therapie spezieller Erreger

Die Empfehlungen zur Spätpneumonie müssen an das nosokomiale Erreger- und Resistenzspektrum der einzelnen Intensivstation angepasst werden. Es werden exemplarisch Besonderheiten einiger Erreger dargelegt.

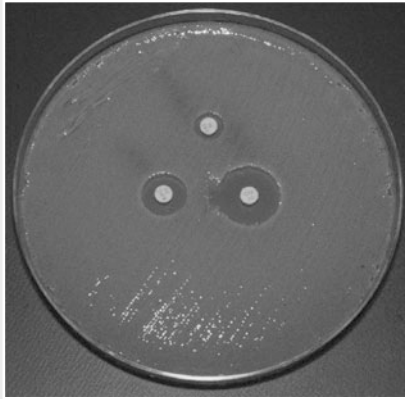


Abb. 8 ◀ Nachweis von ESBL (Breitspektrumbetalaktamasen) durch Agardiffusionstest. Die auf den Testagar aufgetragene *Klebsiella pneumoniae* ist gegen Cefotaxim resistent (kleiner Hemmhof um das obere Testblättchen), während sie gegenüber Cefotaxim scheinbar empfindlich ist (großer Hemmhof rechts). Durch Diffusion des Betalaktamaseninhibitors Clavulansäure aus dem linken Testblättchen wird eine segmentale Erweiterung des Hemmhofs um Cefotaxim sichtbar. Dies zeigt, dass Cefotaxim durch Betalaktamasen inaktiviert wird

Bei Therapieversagen sollte der Kliniker an ESBL denken und mit dem Labor Kontakt aufnehmen

Klebsiellen mit Breitspektrumbetalaktamasen (ESBL)

In den letzten Jahren wurde v. a. bei Klebsiellen Resistenz gegenüber Drittgenerationscephalosporine beschrieben, die auf Breitspektrumbetalaktamasen beruht (extended-spectrum betalactamases: ESBL). Die Resistenz ist durch Plasmide auch auf *E. coli* und andere *Enterobacteriaceae* übertragbar, kann aber bei der Testung nicht immer erkannt werden (Abb. 8).

Bei Therapieversagen sollte der Kliniker an ESBL denken und mit dem Labor Kontakt aufnehmen. Werden ESBL nachgewiesen, ist die klinische Wirksamkeit der Cephalosporine und Breitspektrumpenizilline auch bei Zusatz von Betalaktamaseninhibitoren unsicher. Häufig sind ESBL auch mit Resistenz gegen Fluorchinolone assoziiert. Empfohlen werden Carbapeneme, die bei schweren Infektionen mit Aminoglykosiden kombiniert werden können [145].

Enterobacter, *Serratia* und *Citrobacter*

Beim Nachweis von *Enterobacter* spp. ist die Wirkung von Cephalosporinen unsicher, auch wenn im Antibiogramm zunächst Empfindlichkeit angegeben wird

Beim Nachweis von *Enterobacter* spp. ist die Wirkung von Cephalosporinen unsicher, auch wenn zunächst im Antibiogramm die Empfindlichkeit angegeben wird. Die Cephalosporinresistenz kann durch chromosomal kodierte Betalaktamasen unter der Therapie induziert werden [184], und die Letalität von Enterobakterinfektionen ist nach Vorbehandlung mit Cephalosporinen erhöht [32]. Empfohlen werden Carbapeneme, Fluorchinolone oder Aminoglykoside, auch als Kombinationstherapie [31]. Ähnliche Resistenzphänomene können bei *Serratia* spp. auftreten.

Induzierbare Betalaktamasen wurden außerdem bei *Citrobacter* spp., *Providencia* spp. und *Morganella morganii* beschrieben; es ist aber unklar, ob man daraus die Konsequenz ziehen soll, die Erreger generell nicht mit Cephalosporinen zu behandeln [75]. Dennoch ist es wichtig, an derartige Resistenzen zu denken, wenn unter der Therapie mit Cephalosporinen klinisch keine Besserung auftritt.

Acinetobacter und *Stenotrophomonas*

Wie *Pseudomonas* spp. sind auch *Acinetobacter* spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* gramnegative Stäbchen, die in der mikrobiologischen Nomenklatur zu den Nonfermentern zählen und von der Gruppe der *Enterobacteriaceae* wie *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. usw. abgegrenzt werden. Sie sind typische nosokomiale Infektionserreger, häufig multiresistent und betreffen v. a. schwer kranke Patienten, die bereits mit Antibiotika vorbehandelt sind [69, 173].

Für Pneumonien durch *Acinetobacter* spp. werden meist die Carbapeneme Imipenem oder Meropenem eingesetzt, nach Möglichkeit sollte die Therapie aber auf ein Betalaktamantibiotikum mit weniger breitem Spektrum zurückgestuft werden, wenn das Antibiogramm vorliegt. Häufig ist die Therapie mit Ampicillin in Kombination mit dem Betalaktamaseninhibitor Sulbactam möglich. Es gibt auch Empfehlungen zum alleinigen Einsatz von 4-mal 1 g Sulbactam, das nach Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor als Monosubstanz getestet werden sollte [34, 120]. Als Ultima ratio kann für panresistente Isolate i. v. 2,5–5 mg/kg/Tag Colistin in 2–3 Ein-

Der Nachweis von Enterokokken und koagulasenegative Staphylokokken ist lediglich als Kolonisation zu interpretieren und sollte normalerweise nicht als Behandlungsindikation gelten

► *Candida albicans*

- *Candida krusei*
- *Candida glabrata*
- *Candida lusitanae*
- Nephrotoxizität von Amphotericin B

zeldosen bis maximal 300 mg/Tag gegeben werden; die Dosierung muss an die Nierenfunktion angeglichen werden [34]. Die i. v. Verabreichung stellt mittlerweile einen „off label use“ dar, da Colistin aufgrund seiner hohen Nephrotoxizität nur noch zur topischen bzw. inhalativen Verabreichung zugelassen ist.

Stenotrophomonas maltophilia (vormals *Pseudomonas* oder *Xanthomonas maltophilia* genannt) ist fast immer gegen alle Betalaktamantibiotika einschließlich der Carbapeneme resistent. Häufig ist er auch gegen Fluorchinolone resistent. Als Standardtherapie gilt Trimethoprim-Sulfamethoxazol i. v., alternativ wird Ticarcillin plus Clavulansäure empfohlen.

Enterokokken und koagulasenegative Staphylokokken

Enterokokken und koagulasenegative Staphylokokken (Hauptvertreter: *Staphylococcus epidermidis*) können bei beatmeten Patienten aus respiratorischen Sekreten isoliert werden und werden in einigen Statistiken als Pneumonieerreger aufgeführt. Es ist aber allgemein akzeptiert, dass dies lediglich als Kolonisation aufzufassen ist. Beim Nachweis in respiratorischen Sekreten sollte deshalb nicht behandelt werden, abgesehen von seltenen Ausnahmen, beispielsweise unter massiver Immunsuppression. Oft lassen sich die tatsächlichen Pneumonieerreger schon nach kurzer Anbehandlung nicht mehr anzüchten [136], während Enterokokken und koagulasenegative Staphylokokken aufgrund ihrer Resistenz übrig bleiben. Außerdem sollte man auch an Legionellen oder Viren denken, wenn sich kein schlüssiger Erregernachweis führen lässt.

Pilze

Pilzpneumonien sind bei Intensivpatienten ohne Neutropenie äußerst selten und wurden im Algorithmus der ATS nicht eigens berücksichtigt. Neben Immunsuppression (z. B. Kortikosteroide, Ciclosporin, hämatologische Grundkrankheit) gelten lange Vorbehandlung mit mehreren Antibiotika, schlechter Ernährungszustand und Hämodialyse als Risikofaktoren [122, 180].

► *Candida albicans* ist ein normaler Bewohner der Mundhöhle und kolonisiert in der Folge häufig den Respirationstrakt von beatmeten Intensivpatienten. Der Nachweis im Trachealsekret muss bei nichtimmunsupprimierten Patienten fast immer als Kolonisation gewertet werden und ist alleine keine Indikation zur antimykotischen Therapie [12, 60, 156, 159]. Die zuverlässige Diagnostik der Candidapneumonie ist allerdings problematisch, und mit Ausnahme des histologischen Nachweises oder simultanen Nachweis in der Blutkultur gibt es keine sicheren oder standardisierten Kriterien [122, 160]. Selbst beim Nachweis hoher Keimzahlen in der bronchoalveolärer Lavage ($>10^5$ /ml) wird die Häufigkeit von Candidapneumonien noch immer überschätzt [60, 156]. Aufgrund niedriger Spezifität und mangelnder Sensitivität wird der Nachweis von Candidaantigenen im Blut von verschiedenen Autoren ebenfalls als wenig hilfreich eingeschätzt [119, 148]. Bei immunkompetenten Patienten können retrospektiv Anstiege von Antikörpern gegen *Candida* den klinischen Verdacht erhärten [119]. Allerdings werden sie auch häufig in der gesunden Normalbevölkerung gefunden und erlauben keine sichere Trennung zwischen Infektion und Kolonisation.

Ergibt das klinische Bild trotz der diagnostischen Schwierigkeiten den Verdacht auf eine Candidapneumonie, ist die systemische antimykotische Therapie indiziert. Zur Therapie von Infektionen durch *Candida albicans* werden Amphotericin B und Fluconazol als gleichwertig eingestuft. Letzteres weist aber deutlich weniger Nebenwirkungen auf [3]. In den letzten Jahren fanden sich allerdings zunehmend häufiger Nicht-*albicans*-Spezies: ► *Candida krusei* ist gegen Fluconazol resistent und ► *Candida glabrata* meist nur mäßig empfindlich. Dem gegenüber ist ► *Candida lusitanae* häufig nur mäßig empfindlich gegen Amphotericin B [3, 122].

Zur Verminderung der ► **Nephrotoxizität von Amphotericin B** sollten vorab 1000 ml NaCl infundiert werden; dies sollte während der gesamten Therapiedauer fortgesetzt werden. Zudem ist die Nephrotoxizität bei Dauerinfusion über 24 h gegenüber der 4-stündigen Infusion signifikant niedriger [61]. Ist die Nierenfunktion trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen deutlich eingeschränkt oder treten andere schwere Nebenwirkungen auf (z. B. Rigor), sind Lipidemulsionen gegenüber konventionellem

► Schimmelpilz

Amphotericin B vorzuziehen [48]. Die klinischen Erfahrungen mit Caspofungin, einem Breitspektrantimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine sind noch begrenzt; die bisherigen Ergebnisse deuten aber darauf hin, dass es eine therapeutische Alternative bei Candidainfektionen ist [98].

Infektionen mit ► **Schimmelpilzen** treten fast nur bei neutropenischen Patienten auf. Das neue Azolderivat Voriconazol ist im direkten Vergleich besser wirksam als Amphotericin B [83].

Viren**► Zytomegalievirus**

Außerhalb des Krankenhauses sind Influenza-Typ-A- und -Typ-B- sowie Parainfluenza- und Respiratory-syncytial-Viren (RSV) die häufigsten viralen Pneumonieerreger [78]. Für die Intensivmedizin spielen allenfalls schwere Verläufe im Rahmen von Influenzaepidemien eine Rolle. Infektionen durch ► **Zytomegalieviren** (CMV) sind v. a. bei Immunsupprimierten, beispielsweise nach Organtransplantation, von Bedeutung. In den letzten Jahren fanden sich etliche Berichte über Pneumonien durch CMV und ► **Herpes-simplex-Viren** (HSV) im Rahmen der Intensivtherapie nichtimmunsupprimierter Patienten [28, 80, 81, 102], doch bestehen auch hier diagnostische Unsicherheiten.

Traumatische endotracheale Intubation, Verbrennungen, Bestrahlung, zytotoxische Chemotherapie und ARDS gelten als prädisponierende Faktoren für HSV-Pneumonien [30]. Meist sind keine typischen Herpeseffloreszenzen sichtbar [102], doch wird vermutet, dass die Pneumonie durch Aspiration infektiöser Sekrete entsteht. Eine weitere Möglichkeit ist die Reaktivierung von Viren, die latent in vagalen Ganglien persistierten [30]. Die röntgenologischen Zeichen sind uncharakteristisch und reichen von fleckigen Bronchopneumonien und ausgedehnten Infiltraten bis zum Bild einer interstitiellen Pneumonie [29]. Zur Diagnose wird die Viruskultur aus respiratorischem Sekret oder – wenn vorhanden – aus Bläscheninhalt herangezogen. Der Nachweis erfolgt durch den zytopathischen Effekt der Herpesviren in der Zellkultur; er kann durch Kombination mit Immunfluoreszenz- oder DNA-Hybridisierungstechniken beschleunigt werden. Sekrete des oberen Respirationstrakts können zu falsch-positiven Befunden führen, denn nicht selten werden die Viren asymptomatisch mit dem Oropharyngealsekret ausgeschieden [30]. Aufgrund der asymptomatischen Persistenz ist der Stellenwert von Genamplifikationstechniken wie PCR ebenfalls nicht vollständig geklärt. Serologische Verfahren sind aufgrund der hohen Prävalenz in der Normalbevölkerung ebenfalls wenig hilfreich. Wird die Diagnose trotz aller Schwierigkeiten gestellt, gilt Aciclovir als Mittel der Wahl.

Neben der Übertragung durch Blutprodukte wird für CMV überwiegend die Reaktivierung im Rahmen schwerer Grunderkrankungen angenommen. Typischerweise zeigen sich radiologisch diffuse interstitielle Infiltrate; insgesamt ist das klinische Bild jedoch ungeeignet, um bakterielle und CMV-Pneumonien zu unterscheiden [144]. Antikörper gegen CMV werden bei 50–80% der Normalbevölkerung gefunden; serologische Untersuchungen sind meist wenig hilfreich, zumal Titerschwankungen auch durch passive Übertragung im Rahmen der Therapie mit Blutprodukten entstehen können [30]. Das histologische Bild ist meist eindeutig und zeigt große Zellen mit Einschlusskörperchen [144]. Demgegenüber ist die diagnostische Wertigkeit anderer Befunde mit Zurückhaltung zu interpretieren. Zwar kann der Nachweis von CMV in der bronchoalveolären Lavage mittels Viruskultur oder PCR gelingen, doch sind auch hier falsch-positive Befunde durch asymptomatische Ausscheidung möglich [121, 188], und häufig werden gleichzeitig andere Erreger gefunden [30]. Bei generalisierter Infektion kommt es zur Virämie mit Nachweis des pp65-Antigens im Blut [81]. Zur Therapie gilt Ganciclovir als Standard oder alternativ Foscarnet; CMV-Immunglobuline werden ebenfalls eingesetzt, ihr Stellenwert ist aber umstritten [30].

► Herpes-simplex-Virus

Literatur

1. A'Court C, Garrard CS (1992) Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: mechanisms and significance. *Thorax* 47: 465–473
2. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Martínez-Pellús A, Álvarez-Sánchez B, Pérez-Ortiz E, Jordá R, Group TI-APS (1997) Aetiology and diagnostic techniques in intensive care-acquired pneumonia: a Spanish multi-centre study. *Clin Intensive Care* 8: 164–170
3. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CL, Bodey GP (1996) Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 23: 964–972
4. Anonymous (1997) *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin – United States 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46: 765–766
5. Anonymous (2002) *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin – United States 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51: 565–567
6. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ (2000) Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 31: 347–382
7. Bauer TM, Torres A, Ewig S, Hernández C, Sanchez-Nieto JM, Xaubet A, Agustí C, Rodríguez-Roisin R (2001) Effects of bronchoalveolar lavage volume on arterial oxygenation in mechanically ventilated patients with pneumonia. *Intensive Care Med* 27: 384–393
8. Beaucaire C (2000) Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally? *Clin Microbiol Infect* 6: 357–362
9. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ (1996) Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 691–695
10. Bercault N, Boulain T (2001) Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 29: 2303–2309
11. Bernhard WN, Cottrell JE, Sivakumaran C, Patel K, Yost L, Turndorf H (1979) Adjustment of intracuff pressure to prevent aspiration. *Anesthesiology* 50: 363–366
12. Bodi M, Ardanuy C, Olona M, Castander D, Diaz E, Rello J (2001) Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona Strategy. *Clin Microbiol Infect* 7: 32–33
13. Bonten MJ, Bergmans DCJJ, Stobberingh EE, Geest S van der, Leeuw PW de, Tiel FH van, Gaillard CA (1997) Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1820–1824
14. Bouza E, Brun-Buisson C, Chastre J, Ewig S, Fagon JY, Marquette CH, Niederman MS, Papazian L, Rello J, Rouby JJ, Saene H van, Welte T (2001) Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 17: 1034–1045
15. Bregeon F, Ciais V, Carret V, Gregoire R, Saux P, Gannier M, Thirion X, Drancourt M, Auffray JP, Papazian L (2001) Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology* 94: 554–560
16. Brown EM (1997) Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 40: 463–468
17. Bryan CS (1999) Nosocomial pneumonia. Blood cultures remain useful. *Chest* 116: 859–860
18. Bryan CS, Reynolds KL (1984) Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 129: 668–671
19. Bustamante CI, Drusano GL, Tatem BA, Standiford HC (1984) Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 678–682
20. Campbell GD (2000) Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117: 2075–2115
21. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, Craven DE, Fein AM, Fink MP, Gleeson K, Hornick DB, Lynch JP, Mandell LA, Mason CM, Torres A, Wunderink RG (1996) Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1711–1725
22. Carratala J, Gudiol F, Pallares R, Dorca J, Verdagué R, Ariza J, Manresa F (1994) Risk factors for nosocomial *Legionella pneumophila* pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 625–629
23. Casewell MW, Hill RLR (1991) Minimal dose requirements for nasal mupirocin and its role in the control of epidemic MRSA. *J Hosp Infect [Suppl B]* 19: 35–40
24. Chambers HF (1997) Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 10: 781–791
25. Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, Buist MD, De Nichilo DJ (2000) Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding. *Crit Care Med* 28: 2334–2337
26. Chastre J, Fagon JY (1994) Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 570–574
27. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, Al Khani R, Basset F, Gibert C (1995) Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 231–240
28. Cherr GS, Meredith W, Chang M (2000) Herpes simplex virus pneumonia in trauma patients. *J Trauma* 49: 547–549
29. Chien JW, Johnson JL (2000) Viral pneumonia. Multifaceted approach to an elusive diagnosis. *Postgrad Med* 107: 67–72
30. Chien JW, Johnson JL (2000) Viral pneumonias. Infection in the immunocompromised host. *Postgrad Med* 107: 67–80
31. Chow JW, Yu VL (1999) Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteremia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents* 11: 7–12
32. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, Quinn JP, Hooper DC, Johnson MP, Ramphal R, Wagener MM, Miyashiro DK, Yu VL (1991) *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 115: 585–590
33. Chuck SK, Raber SR, Rodvold KA, Areff D (2000) National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. *Clin Infect Dis* 30: 433–439
34. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J (2002) Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features, and treatment. *Clin Microbiol Infect* 8: 687–693
35. Cook D (2000) Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med [Suppl 1]* 26: S31–S37
36. Cook DJ, Mandell LA (2000) Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 117: 195S–197S
37. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, Jaeschke RZ, Bruin-Buisson C (1998) Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 129: 433–440
38. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, Bolen JW (1997) Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. Analysis of a Gold Standard. *Chest* 112: 458–465
39. Craig WA (1995) Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad spectrum cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 22: 89–96
40. Craig WA (1998) Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 26: 1–12
41. Craig W, Ebert SC (1992) Continuous infusion of betalactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2577–2583
42. Craven DE, Connolly MG, Lichtenberg DA, Primeau PJ, McCabe WR (1982) Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. *N Engl J Med* 306: 1505–1509
43. Craven DE, Goularte TA, Make BJ (1984) Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits. A risk factor for pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 129: 625–628
44. Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, Furlan G, Broccoli G, Malena M, Franchini C, Concia E (1996) Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 38: 865–869

45. Cunha BA (1999) Fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25: 648–651
46. Dennesen PJW, Ven AJAM van der, Kessels AGH, Ramsay G, Bonten MJ (2001) Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1371–1375
47. Dietzel W (1978) Probleme der Sterilität in der Inhalations- und Beatmungs-Inhalationstherapie. *Hyg Med* 3: 114–118
48. Dismukes WE (2000) Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 30: 653–657
49. Djedaini K, Cohen Y, Mier L, Brun P, Gros I, Coste F, Dreyfuss D (1993) Prospective evaluation of the incidence of bacteremia after protected specimen brushing in ICU patients with and without pneumonia. *Chest* 103: 383–385
50. Doré P, Robert R, Grollier G, Rouffineau J, Lanquetot H, Charriere JM, Fauchère JL (1996) Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1292–1298
51. Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P, Brun P, Lanore JJ, Rahmani J, Boussougant Y, Coste F (1991) 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* 143: 738–743
52. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G (2001) Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 27: 355–362
53. Dziekan G, Hahn A, Thüne K, Schwarzer G, Schäfer K, Daschner FD, Grundmann H (2000) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 46: 263–270
54. Eagle H, Musselman AD (1949) The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J Bacteriol* 58: 475–490
55. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD (1950) The bactericidal action of penicillin in vivo: the participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann Intern Med* 33: 544–571
56. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD (1950) Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin: importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. *Am J Med* 9: 280–299
57. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD (1950) The effective concentrations of penicillins in vitro and in vivo for streptococci, pneumococci, and *treponema pallidum*. *J Bacteriol* 59: 625–643
58. Edelstein PH (1998) Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: time for a change. *Ann Intern Med* 129: 328–330
59. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, Wenzel RP (1995) Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 20: 1126–1133
60. El-Ebiary M, Torres A, Fàbregas N, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ramirez J, Bano D del, Hernández C, Jiménez de Anta MT (1997) Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 583–590
61. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A (2001) Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 322: 1–6
62. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C (1993) Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 94: 281–288
63. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C (1996) Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 275: 866–869
64. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphane F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenailon A (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 132: 621–630
65. Fagon JY, Patrick H, Haas DW, Torres C, Gibert C, Cheadle WG, Falcone RE, Anholm JD, Paganini F, Fabian TC, Lilienthal F, Group TNP (2000) Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin-dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 753–762
66. Fink JB, Krause SA, Barrett L, Schaaff D, Alex CG (1998) Extending ventilator circuit change interval beyond 2 days reduces the likelihood of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 113: 405–411
67. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA, Zameck RL, Haverstock DC, Reinhard HH, Echols RM, Group TSPS (1994) Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 547–557
68. Forceville X, Fiacre A, Faibis F, Lahilaire P, Demachy MC, Combes A (2002) Reproducibility of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage conserved at 4°C for 48 hours. *Intensive Care Med* 28: 857–863
69. Forster DH, Daschner FD (1998) *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 73–77
70. Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH (1997) Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 39: 677–686
71. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Bassen R, Arvieux C, Heurtin C, Thomas R (2002) Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 28: 686–691
72. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16: 128–140
73. Geisel R, Schmitz F-J, Thomas L, Berns G, Zetsche O, Ulrich B, Fluit AC, Labischinsky H, Witte W (1999) Emergence of heterogeneous intermediate vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates in the Düsseldorf area. *J Antimicrob Chemother* 43: 846–848
74. Gilbert DN. (1999) Aminoglycosides. In: Root RK, Waldvogel F, Corey F, Stamm WE (eds) *Clinical infectious diseases. A practical approach*. Oxford University Press, New York, pp 273–284
75. Goldstein FW (2002) Cephalosporinase induction and cephalosporin resistance: a longstanding misinterpretation. *Clin Microbiol Infect* 8: 823–825
76. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González G, Picazo JJ (1999) Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 29: 1171–1177
77. Guerra LF, Baughman RP (1990) Use of bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 18: 169–173
78. Hall CB (2001) Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 344: 1917–1928
79. Hayon J, Figlioline C, Combes A, Trouillet JL, Kassis N, Dombret MC, Gibert C, Chastre J (2002) Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 41–46
80. Heininger A, Vogel U, Aepinus C, Hamprecht K (2000) Disseminated fatal human cytomegalovirus disease after severe trauma. *Crit Care Med* 28: 563–566
81. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K (2001) Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 29: 541–547
82. Heininger A, Krueger WA, Döring G, Unertl K (2002) Ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Anaesthesiol* 15: 153–159
83. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, Pauw B de (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347: 408–415

84. Herwaldt LA, Pottinger J, Coffin SA (1995) Nosocomial infections associated with anesthesia. In: Mayhall CB (ed) Hospital epidemiology and infection control. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 655–675
85. Hess D, Burns E, Romagnoli D, Kacmarek RM (1995) Weekly ventilator circuit changes. A strategy to reduce costs without affecting pneumonia rates. *Anesthesiology* 82: 903–911
86. Heyland D, Cook DJ, Marshall J, Heule M, Guslits B, Lang J, Jaeschke R (1999) The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 115: 1076–1084
87. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR (1989) Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 87: 540–546
88. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC (1997) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 40: 135–136
89. Hubmayr RD (2002) Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-acquired pneumonia – Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med* 28: 1521–1536
90. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH (2000) A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 117: 1434–1442
91. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP (1969) Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 281: 1137–1140
92. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD (1972) Nosocomial respiratory infections with Gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 77: 701–706
93. Joshi N, Localio AR, Hamory BH (1992) A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 93: 135–142
94. Joshi M, Bernstein J, Solomkin J, Wester BA, Kuye O, Group TPtNPS (1999) Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidime plus tobramycin for the treatment of patients with nosocomial lower respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 43: 389–397
95. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, Gibert C, Chastre J (1995) Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 241–246
96. Kampf G, Wischniewski N, Schulgen G, Schumacher M, Daschner F (1998) Prevalence and risk factors for nosocomial lower respiratory tract infections in German hospitals. *J Clin Epidemiol* 51: 495–502
97. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS (1999) Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 623–629
98. Keating GM, Jarvis B (2001) Caspofungin. *Drugs* 68: 1121–1129
99. Kelly CA, Kotre CJ, Ward C, Hendrick DJ, Walters EH (1987) Anatomical distribution of bronchoalveolar lavage fluid as assessed by digital subtraction radiography. *Thorax* 42: 624–628
100. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT (1994) *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 330: 257–262
101. Kerver AJH, Rommes JH, Mevissen-Verhage EAE et al. (1987) Colonization and infection in surgical intensive care patients – a prospective study. *Intensive Care Med* 13: 347–351
102. Klainer AS, Oud L, Randazzo J, Freiheiter J, Bisaccia E, Gerhard H (1994) Herpes simplex virus involvement of the lower respiratory tract following surgery. *Chest [Suppl]* 106: 85–145
103. Kollef MH, Ward S (1998) The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. *Chest* 113: 412–420
104. Kollef MH, Shapiro SD, Fraser VJ, Silver P, Murphy DM, Trovillion E, Hearn ML, Richards RD, Cracchilo L, Hossin L (1995) Mechanical ventilation with or without 7-day circuit changes. *Ann Intern Med* 123: 168–174
105. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ (1999) Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 115: 462–474
106. Konrad F, Mezödy M, Goertz A, Marx T, Georgieff M (1996) Einfluss eines Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschers (HME) auf den bronchialen Schleimtransport im Rückatemnarkosesystem. *Anaesthesist* 45: 802–806
107. Kresken M, Hafner D (2000) Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Chemotherapeutika in Mitteleuropa. *Chemother J* 9: 51–86
108. Krueger WA, Unertl K (1997) Verhalten bei Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA). In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (Hrsg) Refresher Course – aktuelles Wissen für den Anästhesisten, Bd 23. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 121–127
109. Krueger WA, Unertl KE (2000) Die geschichtliche Entwicklung der Intensivmedizin in Deutschland. *Zeitgenössische Betrachtungen. Anaesthesist* 49: 743–751
110. Krueger WA, Unertl KE (2000) Epidemiologie grampositiver Infektionen auf Intensivstationen – Ergebnisse der EPIC-Studie. *Chemother J [Suppl 19]* 9: 2–4
111. Krueger WA, Unertl KE (2002) Neue Therapieoption für Intensivpatienten mit Infektionen durch Gram-positive Bakterien – Überblick über Linezolid. *Anesthesiol Intensivther Notfallmed Schmerzther* 37: 199–204
112. Krueger WA, Unertl KE (2002) Selective decontamination of the digestive tract: current status. *Curr Opin Crit Care* 8: 139–144
113. Krueger WA, Ruckdeschel G, Unertl K (1997) Influence of intravenously administered ciprofloxacin on aerobic intestinal microflora and fecal drug levels when administered simultaneously with sucralfate. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1725–1730
114. Krueger WA, Ruckdeschel G, Unertl K (1999) Elimination of fecal *Enterobacteriaceae* by intravenous ciprofloxacin is not inhibited by concomitant sucralfate – a microbiological and pharmacokinetic study in patients. *Infection* 27: 335–340
115. Krueger WA, Lenhart FP, Neeser G, Ruckdeschel G, Schreckhase H, Eissner HJ, Forst H, Eckart J, Peter K, Unertl KE (2002) Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients. A prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1029–1037
116. Le Frock JL, Ellis CA, Weinstein L (1979) The relation between aerobic faecal and oropharyngeal microflora in hospitalized patients. *Am J Med Sci* 277: 275–280
117. Lemmen SW, Engels I, Daschner FD (1997) Serum bactericidal activity of ceftazidime administered as continuous infusion of 3 g over 24 h versus intermittent bolus infusion of 2 g against *Pseudomonas aeruginosa* in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 39: 841–842
118. Lepper MH, Dowling HF (1951) Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin and aureomycin. *Arch Intern Med* 88: 489–494
119. Lepper PM, Wiedeck H, Geldner G, Essig A, Trautmann M (2001) Value of *Candida* antigen and antibody assays for the diagnosis of invasive candidosis in surgical intensive care patients. *Intensive Care Med* 27: 916–920
120. Levin AS (2001) Multiresistant *Acinetobacter* infections: a role for sulbactam combination in overcoming an emerging worldwide problem. *Clin Microbiol Infect* 8: 144–153
121. Ljungman P (1995) Cytomegalovirus pneumonia: presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Infect* 10: 209–215
122. Llewellyn M, Cohen J (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med [Suppl 1]* 27: S10–S32
123. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Madera J, Jolly EC (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111: 676–685
124. Luna CM, Videla A, Madera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, Niederman MS (1999) Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 116: 1075–1084
125. Lynch JP (2001) Hospital-acquired pneumonia. Risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 119: 3735–3845

126. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, Smith JW (1978) Pharyngeal colonization by Gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 138: 1224–1227
127. Marik PE (2001) Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 344: 665–671
128. Marik PE, Careau P (1999) The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia. *Chest* 115: 178–183
129. Mayhall CG (1993) Surgical infections including burns. In: Wenzel RP (ed) *Prevention and control of nosocomial infections*, 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 614–664
130. Mayhall CG (1997) Nosocomial pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 11: 427–457
131. McGowan Jr JE (2001) Increasing threat of Gram-positive bacterial infections in the intensive care unit setting. *Crit Care Med [Suppl]* 29: N69–N74
132. Meduri GU, Chastre J (1992) The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 102: 5575–5645
133. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jones CB, Tolley E, Mayhall G (1994) Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 106: 221–235
134. Milatovic D, Braveny I (1987) Development of resistance during antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 6: 234–244
135. Moellering RC (1994) Editorial: monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there? *Clin Infect Dis* 18: 544–546
136. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lesco M, Dombret MC, Trouillet JL, Gibert C (1993) Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 147: 38–44
137. Moore RD, Smith CR, Lietman PS (1984) Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in Gram-negative pneumonia. *Am J Med* 77: 657–662
138. Mulligan ME, Murray-Leisure KA, Ribner BS, Standiford HC, John JF, Korvick JA, Kauffman CA, Yu VL (1993) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a consensus review of the microbiology, pathogenesis, and epidemiology with implications for prevention and management. *Am J Med* 94: 313–328
139. Munchhof WJ, Olden D, Turnidge JD (1997) The postantibiotic effect of imipenem: relationship with drug concentration, duration of exposure, and MIC. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1735–1737
140. Niederman MS, Torres A, Summer W (1994) Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 565–569
141. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PM, Martinez F, Marrie TJ, Plouffe JF, Ramirez J, Sarosi GA, Torres A, Wilson S, Yu VL (2001) Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1730–1754
142. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Garvey G, Jacobi J, Linden P, Maki DG, Nam M, Pasculle W, Pasquale MD, Tribett DL, Masur H (1998) Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. *Clin Infect Dis* 26: 1042–1059
143. Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F (1995) Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1982–1991
144. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Perrin G, Gouin F (1996) Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84: 280–287
145. Paterson DL (2000) Recommendations for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 6: 460–463
146. Penn RG, Sanders WE, Sanders CC (1981) Colonization of the oropharynx with Gram-negative bacilli: a major antecedent to nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control* 9: 25–34
147. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Stevens LE, Burke JP (1993) Prospective surveillance of imipenem/cilastatin use and associated seizures using a hospital information system. *Ann Pharmacother* 27: 497–501
148. Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schäfer H, Meyer N, Kalmar P, Thülig P, Müller J, Lode H (1997) Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 23: 317–25
149. Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD, Leonard JS (1970) Long-term evaluation of decontamination of inhalation-therapy equipment and the occurrence of necrotizing pneumonia. *N Engl J Med* 282: 528–531
150. Ploy MC, Grélaud C, Martin C, Lumley L de, Denis F (1998) First clinical isolate of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a French hospital. *Lancet* 351: 1212
151. Ramphal R, Small PM, Shands JW, Fischl-Schweiger W, Small PA (1980) Adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to tracheal cells injured by influenza infection or by endotracheal intubation. *Infect Immun* 27: 614–619
152. Rebeck JA, Rasmussen JR, Olsen KM (2001) Clinical aspiration-related practice patterns in the intensive care unit: a physician survey. *Crit Care Med* 29: 2239–2244
153. Rello J, Quintana E, Ausina V, Puzo C, Net A, Prats G (1990) Risk factors for *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Am Rev Respir Dis* 142: 1320–1324
154. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J (1997) The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 196–200
155. Rello J, Rué M, Jubert P, Muses G, Sonora R, Vallés J, Niederman MS (1997) Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 25: 1862–1867
156. Rello J, Esandi ME, Díaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J (1998) The role of *Candida* sp. isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 114: 146–149
157. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, Coll P (1998) Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients. Relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med* 157: 912–916
158. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J (1999) Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 608–613
159. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M, Rios M, Rodriguez A, Solé-Violán J (2001) International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 120: 955–970
160. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE (2000) Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 30: 662–678
161. Robert R, Grollier G, Doré P, Hira M, Ferrand E, Fauchère JL (1999) Nosocomial pneumonia with isolation of anaerobic bacteria in ICU patients: therapeutic considerations and outcome. *J Crit Care* 14: 114–119
162. Rodríguez de Castro R, Solé-Violán J, Aranda León A, López JB, Julià-Serdà G, Cabrera Navarro P, Bolanos Guerra J (1996) Do quantitative cultures of protected brush specimens modify the initial empirical therapy in ventilated patients with suspected pneumonia? *Eur Respir J* 9: 37–41
163. Rohwedder RW, Bergan T, Thorsteinsson SB, Scholl H (1990) Transintestinal elimination of ciprofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 13: 127–133
164. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG, Group TLNPS (2001) Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 32: 402–412
165. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Angeles Marcos M, Alcón A, Lledó R, Angel Asenjo M, Maldonado A (2000) Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 119–125

166. Sanderson PJ (1983) Colonisation of the trachea in ventilated patients: what is the bacterial pathway? *J Hosp Infect* 4: 15–18
167. Siemann M, Koch-Dörfler M, Rabenhorst G (2000) *Clostridium difficile*-associated diseases. The clinical courses of 18 fatal cases. *Intensive Care Med* 26: 416–421
168. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 505–511
169. Solé Violán J, Arroyo Fernández J, Bordes Benítez A, Cardenosa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F (2000) Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med* 28: 2737–2741
170. Spray SB, Zuidema GD, Cameron JL (1976) Aspiration pneumonia. Incidence of aspiration with endotracheal tubes. *Am J Surg* 131: 701–703
171. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jiménez de Anta MT, Agusti Vidal A (1989) Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 140: 306–310
172. Torres A, El-Ebiary M, Padró L, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, Ramirez J, Xaubet A, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R (1994) Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 324–331
173. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C (1998) Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 531–539
174. Valenti WM, Trudell RG, Bentley DW (1978) Factors predisposing to oropharyngeal colonization with Gram-negative bacilli in the aged. *N Engl J Med* 298: 1108–1111
175. Van der Waaij D (1982) Colonization resistance of the digestive tract: clinical consequences and implications. *J Antimicrob Chemother* 10: 263–270
176. Van Saene JJM, Van Saene HKF, Geitz JN, Lerk CF (1988) Effects of ciprofloxacin on the intestinal flora. *Rev Infect Dis [Suppl 1]* 10: 198
177. Veber B, Souweine B, Gachot B, Chevre S, Bedos JP, Decre D, Dombret MC, Dureuil B, Wolff M (2000) Comparison of direct examination of three types of bronchoscopy specimens to diagnose nosocomial pneumonia. *Crit Care Med* 28: 962–968
178. Vincent JL (2000) Microbial resistance: lessons from the EPIC study. *Intensive Care Med [Suppl 1]* 26: S3–S8
179. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 274: 639–644
180. Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, el-Ebiary M, Haber J, Hiramatsu Y, Nitenberg G, Nystrom PO, Pittet D, Rogers T, Sandven P, Sganga G, Schaller MD, Solomkin J (1998) Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med* 24: 206–216
181. Vogel F, Naber KG, Wacha H, Shah P, Sörgel F, Kayser FH, Maschmeyer G, Lode H (1999) Parenterale Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J* 8: 3–49
182. Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, Turnidge J, Ebert S, Craig WA (1988) Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect Dis* 158: 831–847
183. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG (2001) Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 161: 1837–1842
184. Weinstein RA (1986) Endemic emergence of resistance of cephalosporin-resistant *Enterobacter*: Relation to prior therapy. *Infect Control [Suppl]* 7: 120–123
185. Welte T (2002) Neues in Diagnostik und Therapie nosokomialer Pneumonien. *Chemother J [Suppl 21]* 11: 18–22
186. Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day CM, Ciemins J, Lacher DA (1992) The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia. *Chest* 101: 458–463
187. Wunderink RG, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH (2002) Linezolid vs vancomycin: predictors of outcome in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. Abstracts of the IDSA 40th Annual Meeting Chicago, October 24–27, 2002, 76 (Abstract 179)
188. Yang E, Rubin BK (1995) „Childhood“ viruses as a cause of pneumonia in adults. *Semin Respir Infect* 10: 232–243
189. Young PJ, Ridley SA, Downward G (1998) Evaluation of a new design of tracheal tube cuff to prevent leakage of fluid to the lungs. *Br J Anaesth* 80: 795–799