Therapie nosokomialer Infektionen in der chirurgischen Intensivmedizin

Nosokomiale Infektionen sind in Risikobereichen wie der Intensivmedizin besonders häufig. Obwohl nur ungefähr 5–10% der Krankenhausbetten auf Intensivstationen entfallen, treten hier 20% aller im Krankenhaus erworbenen Infektionen auf [4]. Kritisch kranke Patienten sind in erster Linie gefährdet durch [17]:

- die beatmungsassoziierte Pneumonie,
- eine katheterassoziierte Bakteriämie sowie
- blaskatheterassoziierte Harnwegsinfektionen.

In Abhängigkeit vom Verletzungsmuster oder auch durch operative Eingriffe sind chirurgische Patienten darüber hinaus dem Risiko von Weichgewebeeinfektionen und intraabdominalen Infektionen ausgesetzt. Für deren Behandlung ist die chirurgische Fokussanierung unabdingbar. Der folgende Übersichtsartikel beschränkt sich auf den Aspekt der Antibiotikatherapie, da das chirurgische Vorgehen für sich allein genommen ein eigenständiges Thema darstellt.

Prognoserelevanz des Therapiebeginns

Der Zeitpunkt, zu dem mit einer adäquaten Antibiotikatherapie begonnen wird, entscheidet über die Prognose von Patienten mit schweren nosokomialen Infektionen. Adäquat bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das ausgewählte Antibiotikum klinisch wirksam gegen

den entsprechenden Erreger ist und in einer ausreichend hohen Dosierung verabreicht wird. Wird nach dem Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse eine Korrektur der Therapie vorgenommen, hat dies kaum noch einen positiven Einfluss auf das Überleben des Patienten [11].

Iregui et al. [8] fanden im Rahmen einer prospektiven Studie eine erhöhte Mortalität von Patienten mit beatmungsassoziierte Pneumonie, wenn diese erst verspätet adäquat antibiotisch behandelt worden waren (69,7% vs. 28,4%). Das Patientenkollektiv, das erst verzögert behandelt wurde, erhielt eine adäquate Antibiotikatherapie ungefähr 16 h später als die bereits früh behandelte Patientengruppe (28,6±5,8 h vs. 12,5±4,2 h nach Erfüllen der Diagnosekriterien).

In einer weiteren viel beachteten Untersuchung [10] wurde gezeigt, dass auch bei Patienten mit septischem Schock ein enger Zusammenhang zwischen dem Überleben und einer frühzeitigen antibiotischen Therapie besteht. Vom Einsetzen der Hypotension an gerechnet führt bereits eine Verzögerung der ersten Antibiotikagabe um lediglich 30 min zu einer um 5,5% signifikant verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit. Jede weitere Stunde Aufschub bis zum Beginn einer adäquaten antibiotischen Therapie erhöht die Letalität um weitere 7,6%.

Das Zeitfenster für den Beginn einer adäquaten Therapie ist also eng. Folglich müssen auf einer Intensivstation zu jeder Tageszeit die zeitnahe Indikationsstellung

und Umsetzung der Antibiotikatherapie gewährleistet sein. Neben dem Problem, dass wegen multiresistenter Erreger das ausgewählte Antibiotikum nicht greift, scheint die wichtigste Ursache für eine verspätete effektive Antibiotikatherapie schlichtweg zu sein, dass schriftliche Anordnungen zu spät getroffen werden [8].

Grundsätze der kalkulierten Initialtherapie

Zu dem Zeitpunkt, zu dem die Indikation für eine Antibiotikatherapie gestellt wird, ist in der Regel noch kein Keimnachweis erfolgt. In Kenntnis der Bedeutung einer frühen adäquaten Therapie muss also kalkuliert ein Antibiotikaregime gewählt werden, das den Erreger mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit trifft. Die kalkulierte oder empirische Therapie muss die aufgrund des infizierten Organsystems zu erwartenden Erreger berücksichtigen und dabei die lokale Resistenzsituation beachten.

Risikofaktoren für multiresistente Erreger

Patientenbezogene Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen mit multiresistenten Erregern müssen bei der Wahl des Antibiotikums einbezogen werden. Die American Thoracic Society hat bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten von Pneumonien durch multiresistente Erreger definiert (■ Tab. 1) [2]. Grundsätzlich

Tab. 1 Risikofaktoren für multiresistente Erreger als Ursache der nosokomialen Pneumonie

Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 90 Tage
Aktueller Krankenhausaufenthalt 5 Tage
Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger auf der Intensivstation
Health-Care-assoziierte Risikofaktoren
Chronische Dialyse innerhalb der letzten 30 Tage
Immunsuppressive Erkrankung oder Therapie
Krankenhausaufenthalt >2 Tage innerhalb der letzten 90 Tage
Betreuung in einer Pflegeeinrichtung
Familienmitglieder mit multiresistenten Erregern
Angaben der American Thoracic Society und der Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA). (Nach [2])

Tab. 2 Lokale Resistenzsituation auf der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum am Beispiel von *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotikum	Anteil sensibler Erreger [%]	Anteil intermediär sensibler Erreger [%]	Anteil resistenter Erreger [%]
Piperacillin	58	9	33
Ceftazidim	77	8	15
Cefepim	48	44	8
Imipenem	58	1	41
Meropenem	59	20	21
Gentamicin	35	44	31
Tobramycin	82	5	13
Ciprofloxacin	56	1	43

Tab. 3 Kalkulierte Antibiotikatherapie bei Early-Onset-Pneumonie ohne Risikofaktoren für multiresistente Erreger

Häufige Erreger	Empfohlene Antibiotikatherapie
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxon
<i>Haemophilus influenzae</i>	oder
MSSA	Levofloxacin
<i>Enterobacteriaceae</i>	oder
(meist multisensibel)	Ampicillin/Sulbactam
	oder
	Ertapenem
Therapieempfehlung entsprechend den Richtlinien der ATS/IDSA. (Nach [2])	

Tab. 4 Kalkulierte Antibiotikatherapie bei Late-Onset-Pneumonie oder bei Risikofaktoren für multiresistente Erreger

Häufige Erreger	Empfohlene Antibiotikatherapie
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pseudomonaswirksames Cephalosporin (Ceftazidim, Cefepim)
MRSA	oder
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	Carbapenem (Imipenem, Meropenem)
<i>Acinetobacter spp.</i>	oder
<i>Enterobacteriaceae</i>	Breitspektrumpenicillin plus β -Laktamase-Inhibitor
(häufig multiresistent)	(Piperacillin/Combactam)
	plus
	Chinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin)
	oder
	Aminoglykosid (Gentamicin, Tobramycin)
	plus
	Vancomycin (bei hoher MRSA-Prävalenz)
Adaption der Richtlinien der ATS/IDSA. (Nach [2])	

können diese jedoch auch auf an anderer Stelle lokalisierte Infektionen übertragen werden. Besonders hervorzuheben sind die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die antibiotische Vorbehandlung.

Schon innerhalb von 3–4 Tagen nach der Aufnahme auf einer Intensivstation kommt es zur Kolonisation mit Hospitalkeimen. Dementsprechend werden bei der Early- und der Late-Onset-Pneumo-

nie unterschiedliche Erreger nachgewiesen.

Eine vorausgegangene Antibiotikatherapie bedingt oft die Kolonisation mit Erregern, die auf die bisher verabreichten Antibiotika resistent geworden sind. Aus diesem Grund sollte bei solchen Patienten bei einer erneuten Infektion ein Antibiotikum aus einer anderen Substanzklasse verwendet werden. Für die Therapie einer vermuteten gramnegativen Infektion kann z. B. eine Kombinationstherapie mit einem Carbapenem zum Einsatz kommen, wenn zuvor ein Drittgenerationscephalosporin verabreicht worden ist.

Bedeutung der lokalen Resistenzsituation

Idealerweise sollte bei der Auswahl des Antibiotikums die lokale Resistenzsituation der Intensivstation berücksichtigt werden (■ Tab. 2). Sogar zwischen einzelnen Intensivstationen innerhalb eines Krankenhauses können wesentliche Unterschiede bezüglich der Keimhäufigkeit und Resistenzlage bestehen.

Sollten entsprechende Daten nicht vorliegen, können die Empfehlungen und Resistenzdaten der Paul-Ehrlich-Gesellschaft herangezogen werden, die regelmäßig für den deutschsprachigen Raum veröffentlicht werden [18].

Nosokomiale Pneumonie

Während bei Patienten mit Early-Onset-Pneumonie ohne weitere Risikofaktoren die empirische Behandlung mit z. B. einem Drittgenerationscephalosporin ausreichend ist (■ Tab. 3), muss bei der Late-Onset-Pneumonie oft eine Kombinationstherapie durchgeführt werden, die breit genug ist, um auch resistente Bakterien zu treffen. Muss wegen der lokalen Resistenzlage eine MRSA-Infektion in Betracht gezogen werden, sollte – ggf. gestützt durch ein Grampräparat – Vancomycin als zusätzlicher Kombinationspartner appliziert werden (■ Tab. 4). Der Einsatz von Linezolid im Rahmen einer kalkulierten Therapie sollte entsprechend den kürzlich geänderten Herstellerangaben unterbleiben, bis in dieser Hinsicht eine sichere Datenlage besteht.

Intraabdominale Infektionen

Je nach primärem Infektionsort sind gewisse Besonderheiten zu berücksichtigen: So müssen bei intraabdominalen Infektionen anaerobe Erreger miteingeschlossen werden. Dies wird z. B. durch die Kombination eines Drittgenerationscephalosporins mit Metronidazol erreicht. Die Gabe von Carbapenemen oder von Breitspektrum-penicillinen plus β -Laktamase-Inhibitor stellt eine weitere Alternative dar. Da diese Substanzen bereits für sich selbst genommen ausreichend gegen anaerobe Keime wirksam sind, ist eine Kombination mit Metronidazol in letzterem Fall nicht notwendig [12].

Weichgewebeeinfektionen

Die empirische Therapie für Weichteilinfektionen sollte breit und in erster Linie gegen grampositive und anaerobe Keime gerichtet sein. Breitspektrum-penicilline plus β -Laktamase-Inhibitor, neuere Chinolone wie Levofloxacin und Moxifloxacin sowie Carbapeneme stellen hier empfohlene Therapieoptionen dar [15].

Deeskalation der empirischen Therapie

Eine übermäßige Gabe von Antibiotika geht mit der vermehrten Ausbildung von Resistenzen einher. Um auch in Zukunft noch Optionen in der Antibiotikatherapie zu haben, sollte einer aggressiven kalkulierten Therapie möglichst die Deeskalation des Antibiotikaregimes folgen. Hierunter versteht man das Umstellen einer breit wirksamen, kalkulierten Kombinationstherapie auf eine schmalere und ggf. besser wirksame Monotherapie, so bald die mikrobiologische Keimbestimmung sowie die Resistenzauswertung erfolgt sind.

Kollef et al. [9] untersuchten in einer aktuellen Multicenterstudie den Einfluss der Deeskalation auf die Sterblichkeit der beatmungsassoziierten Pneumonie. Die Sterblichkeitsrate von Patienten, deren Antibiotikatherapie nach dem Keimnachweis deeskaliert wurde, lag mit 17% signifikant niedriger als die von Patienten, deren Therapie nicht geändert (23,7%) oder eskaliert wurde (42,6%).

Zusammenfassung · Abstract

Trauma Berufskrankh 2007 · 9:191–195 DOI 10.1007/s10039-007-1253-0
© Springer Medizin Verlag 2007

J. Krajewski · G. Muhr · T. Källicke

Therapie nosokomialer Infektionen in der chirurgischen Intensivmedizin

Zusammenfassung

Der Zeitpunkt, zu dem mit einer adäquaten Antibiotikatherapie begonnen wird, entscheidet über die Prognose von Patienten mit schweren nosokomialen Infektionen. Adäquat bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das ausgewählte Antibiotikum klinisch wirksam gegen den entsprechenden Erreger ist und in einer ausreichend hohen Dosierung über den optimalen Zeitraum verabreicht wird. Während dieser Umstand eine liberale Verordnung von Antibiotika erfordert, zeigen klinische Daten, dass der exzessive Gebrauch von Breitspektrumantibiotika mit einer Zunahme von multiresistenten Erregern einhergeht. In Anbetracht dieses Konflikts soll der folgende Artikel Strategien für den Einsatz von Antibiotika in der Intensivmedi-

zin aufzeigen. Besondere Beachtung finden die beatmungsassoziierte Pneumonie sowie das wachsende Problem multiresistenter Erreger. Die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation, konsequentes Deeskalieren der empirischen Therapie, so bald Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik vorliegen, und eine evidenzbasierte Begrenzung der Therapiedauer helfen dem Intensivmediziner, auch ohne übermäßigen Einsatz von Breitspektrumantibiotika eine adäquate Therapie zu gewährleisten.

Schlüsselwörter

Infektionen · Antibiotika · Intensivmedizin · Deeskalation · Beatmungsassoziierte Pneumonie

Treatment of nosocomial infections in surgical critical care

Abstract

The timing of appropriate antibiotic therapy determines the prognosis of patients with severe nosocomial infections. In this context, "appropriate" means that the agent selected is effective against the pathogen and is used at the right dose for an adequately long course. While this calls for liberal prescribing policies for antibiotics, clinical data suggest that excessive use of broad-spectrum antibiotics leads to the emergence of multi-drug-resistant pathogens. The present article faces up to this dilemma, outlining strategies for antibiotic use in intensive care medicine, with special reference to ventilator-assoc-

iated pneumonia and the growing problem of multi-drug-resistant pathogens. The intensivist can be helped to achieve an appropriate initial therapy without overuse of antibiotics by a thorough understanding of the local patterns of antibiotic resistance, consistent de-escalation of empiric therapy as soon as the results of microbiological diagnostic investigations are available and evidence-based limitation of the duration of therapy.

Keywords

Infections · Antibiotics · Intensive care · De-escalation · Ventilator-associated pneumonia

Gezielte Antibiotikatherapie und zunehmende Multiresistenz

Ist ein mikrobiologischer Keimnachweis erfolgt, kann die Antibiotikatherapie anhand des Antibiogramms in der Regel von einer Kombinationstherapie auf eine Monotherapie umgestellt werden. Dabei sind jedoch einige Besonderheiten zu beachten, die besonders multiresistente Erreger betreffen.

Pseudomonas aeruginosa

Sowohl von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft als auch von der American Thoracic Society wird bei einer gesicherten *Pseudomonas*-Infektion eine Kombinationstherapie empfohlen [2, 18]. In vitro konnte ein synergistischer Effekt der Kombination eines β -Laktams und eines Aminoglykosidantibiotikums nachgewiesen werden [6]. Verglichen mit einer Monotherapie scheint diese Kombination jedoch nicht mit einem verbesserten Outcome einherzugehen. Stattdessen wurde in einer aktuellen Metaanalysen das vermehrte Auftreten von Niereninsuffizienzen registriert [14]. Für die Bewertung der Kombination eines β -Laktam-Antibiotikums mit einem Chinolon fehlen bisher noch verlässliche klinische Daten. Trotzdem wird unter dem Gesichtspunkt, dass Pseudomonaden unter einer laufenden Monotherapie häufig Resistenzen entwickeln [7], die Kombinationstherapie weiter empfohlen. So besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, jederzeit wenigstens durch einen Kombinationspartner eine effektive Behandlung zu gewährleisten.

Methicillinresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)

MRSA stellt einen weiteren Problemerkreg dar. Als Standardtherapie wurde lange Vancomycin eingesetzt. In der kombinierten Analyse von 2 großen, multizentrischen Studien mit 160 Patienten mit MRSA-Pneumonie wurde der Erfolg einer Therapie mit Linezolid gegenüber Vancomycin untersucht. Die klinische Erfolgsrate war in der mit Linezolid behandelten Gruppe signifikant höher (59% vs. 35,5%); auch wurde ein Überlebensvorteil für diese Patientengruppe errechnet

(80% vs. 63,5%) [19]. Der Grund für die schlechtere Wirksamkeit von Vancomycin dürfte in dessen schlechterer Gewebegängigkeit liegen. Entsprechend empfiehlt die deutsche Sepsisgesellschaft in ihren Richtlinien von 2006 bei gesicherter MRSA-Infektion keine Monotherapie mit Vancomycin. Eine Kombinationstherapie von Vancomycin mit dem gut gewebegängigen und bakteriziden Rifampicin könnte folglich von Nutzen sein. Klinische Studien hierzu stehen allerdings noch aus. Auch sollte eine Infektion mit einem methicillinsensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) nicht mit Vancomycin behandelt werden. Stattdessen sollten hier weiterhin Erst- und Zweitgenerationscephalosporine oder Flucloxacillin eingesetzt werden. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 505 Patienten mit MSSA-Bakteriämie wurden während der Therapie mit Vancomycin häufiger Rückfälle und Therapieversagen registriert als in der mit Flucloxacillin behandelten Subgruppe [3].

Induzierbare β -Laktamasen von Enterobakterien

Enterobakterien wie *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* und *Morganella morganii* weisen chromosomale AmpC- β -Laktamasen auf, welche durch die Therapie mit β -Laktam-Antibiotika induziert werden können [13]. Die meisten β -Laktame, z. B. Drittgenerationscephalosporine oder Piperacillin, verlieren so nach kurzer Therapiedauer ihre Wirksamkeit. Obwohl das initiale Antibiogramm in vitro die Sensibilität nachgewiesen hat, kommt es klinisch zum Therapieversagen. Aus diesem Grund sollten für die Behandlung dieser Erreger Carbapeneme oder Antibiotika anderer Substanzgruppen wie Chinolone verwendet werden.

Plasmidkodierte Breitspektrum- β -Laktamasen (ESBL)

Die Problematik bei ESBL, die immer häufiger in Stämmen von *E. coli* oder *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen werden, ist der bei induzierbaren β -Laktamasen von Enterobakterien ähnlich [13]. Auch hier wird gelegentlich in vitro eine Sensibili-

tät gegen Drittgenerationscephalosporine ausgetestet. Da die klinische Wirksamkeit in diesen Fällen jedoch fraglich ist, werden auch für die Therapie von ESBL-Infektionen Carbapeneme empfohlen.

Therapiedauer

Die längerfristige Behandlung von Patienten mit Antibiotika geht mit der Selektion von multiresistenten Keimen einher. Besonders in der 2. Therapiewoche treten gehäuft Sekundärinfektionen mit Pseudomonaden und Enterobakterien auf. Eine adäquate Therapie muss also auch die Beendigung der Behandlung zum richtigen Zeitpunkt beinhalten. Sicherheitsdenken auf Seiten der behandelnden Ärzte ignoriert den Schaden, der durch übermäßigen Antibiotikagebrauch verursacht wird.

Bei der Therapie von intraabdominalen und Weichgewebsinfektionen sowie der chronischen Osteomyelitis lässt sich in Abhängigkeit vom chirurgischen Vorgehen und dem klinischen Verlauf eine lange, über 14 Tage hinausgehende Antibiotikabehandlung oft nicht vermeiden.

In Bezug auf die Therapiedauer der beatmungsassoziierten Pneumonie, der häufigsten nosokomialen Infektion in der Intensivmedizin, ist es in der letzten Zeit jedoch zu einem Umdenken gekommen, was die optimale Therapiedauer betrifft. Bisher wurde in Ermangelung von prospektiven, randomisierten Studien und aus Sorge vor Rückfällen eine Therapiedauer von 14–21 Tagen empfohlen [1]. In den letzten Jahren sind jedoch einige Arbeiten erschienen, welche die sichere Durchführung einer deutlich kürzeren Antibiotikatherapie nachgewiesen haben [5, 16].

Reevaluation der Therapie nach 72 h

Singh et al. [16] verwendeten einen klinischen Score (modifizierter-CPIS, „clinical pulmonary infections score“), um Patienten zu identifizieren, deren Antibiotikatherapie nach 3 Tagen sicher beendet werden kann. Blieb der modifizierte CPIS-Score auch am 3. Tag der Antibiotikatherapie ≤ 6 , wurde die Behandlung beendet. In der Kontrollgruppe wurde die Therapiedauer der Entscheidung der behandelnden Ärzte überlassen, wobei durch-

schnittlich 9,8 Tage behandelt wurde. In der kürzer therapierten Patientengruppe fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe kein Unterschied in der Mortalität. Die Dauer der Antibiotikagabe sowie das Auftreten von Superinfektionen mit multiresistenten Erregern waren jedoch signifikant reduziert. Die Studie macht deutlich, wie wichtig es ist, die Indikation für eine Antibiotikatherapie regelmäßig zu überprüfen. Bei vielen der in die Studie eingeschlossenen Patienten lag wahrscheinlich überhaupt keine Pneumonie vor.

Bestätigt sich der Verdacht auf eine Pneumonie im Verlauf also nicht, kann die Therapie ohne Risiko nach 3 Tagen beendet werden.

Behandlungsdauer der gesicherten Pneumonie

In einer großen (n=401), prospektiv randomisierten Multicenterstudie wurde bei gesicherter beatmungsassoziierter Pneumonie eine Therapiedauer von 8 Tagen mit einer von 15 Tagen verglichen [5]. Unter der Maßgabe, dass die initiale kalkulierte Therapie adäquat war, konnten die Autoren zeigen, dass zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied in Bezug auf Mortalität, Anzahl der Beatmungstage oder Länge des Intensivaufenthalts bestand. Lediglich in der Untergruppe von Patienten mit *Pseudomonas*- oder *Acinetobacter*pneumonie fand sich in dem kürzer behandelten Patientenkollektiv eine tendenziell etwas höhere Rückfallquote. Aus der Studie ausgeschlossen waren immunsupprimierte Patienten. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen kann die Behandlungsdauer der beatmungsassozierten Pneumonie also sicher von 15 auf 8 Tage verkürzt werden.

Fazit

Aus der Bedeutung einer frühen und adäquaten Therapie ergibt sich die Notwendigkeit einer aggressiven und breiten kalkulierten Initialtherapie. Die Wahl des Antibiotikums muss in Kenntnis der lokalen Resistenzsituation erfolgen. Um der zunehmenden Entwicklung von Resistenzen Rechnung zu tragen, sollte der kalkulierten Initialtherapie die antiogrammgerechte Deeskalation folgen.

Ebenso kann der Antibiotikaverbrauch reduziert werden, indem Indikationen regelmäßig überprüft und die Therapiedauer evidenzbasiert begrenzt werden. Studien zeigten für die beatmungsassozierte Pneumonie, dass eine 8-tägige Therapiedauer einer 15-tägigen gleichwertig ist, so lange keine Infektion mit Nonfermentern nachgewiesen wurde. Gewarnt werden muss jedoch vor dem unkritischen Umsetzen der Ergebnisse der mikrobiologischen Diagnostik, wenn multiresistente Problemkeime nachgewiesen werden. In diesen Fällen ist eine genaue Kenntnis der spezifischen Therapie erforderlich.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Krajewski

Zentrum für Chirurgie des Bewegungsapparates, Klinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
j.krajewski@web.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. American Thoracic Society (1996) Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1711–1725
2. American Thoracic Society and the Infectious Disease Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 388–316
3. Chang FY, Peacock JE Jr, Musher DM et al. (2003) *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 82: 333–339
4. Chastre J, Trouillet JL (2000) Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*). *Semin Respir Infect* 15: 287–98
5. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al. (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290: 2588–2598
6. Den Hollander JG, Horrevorts AM, Van Goor ML et al. (1997) Synergism between tobramycin and cef-tazidime against a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain, tested in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 95–100
7. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. (1994) Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 547–557
8. Iregui M, Ward S, Sherman G et al. (2002) Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 122: 262–268
9. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS et al. (2006) Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 129: 1210–1218
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34: 1589–1596
11. Luna CM, Vujacic P, Niederman MS et al. (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111: 676–685
12. Malangoni MA (2005) Contributions to the management of intraabdominal infections. *Am J Surg* 190: 255–259
13. Paterson DL (2006) Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*. *Am J Med* 119: S20–8; S62–70
14. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al. (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328: 668
15. Raghavan M, Linden PK (2004) Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drugs* 64: 1621–1642
16. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. (2000) Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 505–511
17. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. (1995) The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 274: 639–644
18. Vogel F, Bodmann KF (2004) Empfehlungen zur kalkulierten parenteralen Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen. *Chemother J* 13: 46–105
19. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK et al. (2003) Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 124: 1789–1797