

T. Welte

Die nosokomiale Pneumonie

State-of-the-Art

Management of nosocomial pneumonia – state of the art

► **Summary** Nosocomial pneumonia is among the most frequent infections in the intensive care unit with high morbidity and mortality. The decisive factor for treatment failure is inadequate previous antibiotic treatment.

Broad spectrum and sufficiently high dosed initial treatment is crucial.

To prevent further resistances, the antibiotic treatment must be evaluated early. Depending on the treatment success, treatment has to be changed or terminated. De-escalation is possible and sensible after three days. A treatment period of seven days should not routinely be exceeded. The treatment recommendations should be adapted to local resistances and the local statistics of frequent pathogens. A further factor for treatment decision-making is the risk analysis of the patient (previous treatment, stays in hospitals or nursing homes, concomitant diseases).

► Key words

Nosocomial pneumonia – diagnosis – therapy – antibiotics

► **Zusammenfassung** Nosokomiale Pneumonien sind die häufigsten Intensivinfektionen mit hoher

Morbidität und Letalität. Die primär inadäquate Antibiotikatherapie ist der entscheidende Faktor für Therapieversagen. Eine möglichst breite hochdosierte Initialtherapie ist daher zwingend erforderlich. Um die weitere Resistenzentwicklung zu vermeiden muss die Antibiotikatherapie frühzeitig evaluiert werden und in Abhängigkeit vom Therapieerfolg beendet oder gewechselt werden. Deeskalationstherapie ab Tag 3 ist möglich und sinnvoll. Eine Therapiedauer von 7 Tagen sollte nur in Einzelfällen überschritten werden. Therapieempfehlungen müssen entsprechend der lokalen Resistenz- und Erregerstatistiken angepasst werden. Die Risikofaktorenanalyse des Patienten (Vortherapie, Lebensraum, Begleiterkrankungen) fließt in die Therapieüberlegungen ein.

► Schlüsselwörter

Nosokomiale Pneumonie – Diagnostik – Therapie – Antibiotika

Eingegangen: 1. März 2006
Akzeptiert: 28. März 2006

Prof. Dr. Tobias Welte (✉)
Abteilung Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Tel.: 0511/532-3531
Fax: 0511/532-3353
E-Mail: welte.tobias@mh-hannover.de

Definition

Jede im Krankenhaus 48 Stunden nach Aufnahme erworbene Pneumonie und alle in der ersten Tagen (bis zu 4 Wochen) nach Krankenhausentlassung erworbenen Infektionen werden als nosokomiale Pneumonien bezeichnet. Die beatmungsassoziierte Pneumonie (englisch: Ventilator associated Pneumonia,

VAP) stellt eine Sonderform der nosokomialen Pneumonie mit deutlich erhöhter Morbidität und Mortalität dar. Pneumonien bei immunsupprimierten Patienten weisen wesentliche Besonderheiten hinsichtlich des Keimspektrums und der daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Erfordernisse auf und werden im Rahmen dieser Übersicht nicht berücksichtigt.

Einleitung

Infektionen stellen ein zentrales Problem der modernen Intensivmedizin dar. Jeder zweite Patient, der länger als 24 Stunden auf der Intensivstation liegt, hat initial oder entwickelt irgendwann im Verlauf des Intensivaufenthaltes eine Infektion [1]. Jeder vierte Patient mit einer Infektion bekommt innerhalb von 28 Tagen eine Sepsis [2]. Der Einfluss dieser Infektionen auf Morbidität und Letalität von Intensivpatienten ist hoch, insgesamt muss man von einer zusätzlichen Sterblichkeit von 30% durch Infektionen ausgehen [3].

Nach Schätzungen handelt es bei 15–35% aller nosokomialer Infektionen um Pneumonien. Betrachtet man jedoch nur nosokomiale Infektionen mit schwerem Verlauf, so liegen in mehr als >60% der Fälle Pneumonien zugrunde [1]. Neben der erhöhten Sterblichkeit führt die nosokomiale Pneumonie – vor allem durch Liegezeitverlängerung – zu erheblichen Kostensteigerungen (geschätzt 7500,- € pro Pneumonieepisode [4]). Resistente Erreger tragen besonders zur Kostensteigerung bei [5].

Pathologie/Pathophysiologie [6]

Die meisten pulmonalen Pathogene stammen aus der oropharyngealen Flora.

Die Aspiration solcher Pathogene stellt den häufigsten Infektionsweg bei einer Pneumonie dar. Zu verschiedenen Zeiten im Jahr trägt auch der Gesunde vorübergehend allgemeine, potenziell lungengpathogene Mikroorganismen wie *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* im Nasopharynxbereich. Ungefähr 50% der gesunden Erwachsenen aspirieren während des Schlafs oropharyngeale Sekrete in den unteren Respirationstrakt.

Im Alter, bei Alkoholikern, Diabetikern, schweren Erkrankungen, Hospitalisierung oder auch fortschreitender Debilität steigt die Häufigkeit der Besiedlung des Nasopharynx mit gramnegativen aeroben Keimen, was bei Gesunden sehr selten ist (<2%).

Zweitwichtigster Infektionsweg ist die Deposition von inhalierten Partikeln im Respirationstrakt. Typische Pneumonien, die über solche infektiösen Aerosole übertragen werden sind die Tuberkulose, Virusinfektionen wie die Influenza und die Legionellose.

Eine hämatogene Streuung aus extrapulmonalen Herden ist selten. Hier ist in erster Linie die *Staphylococcus aureus*-Infektion zu nennen (intravenös verabreichten Drogen, Patienten mit einer rechts- oder linksventrikulären bakteriellen Endokarditis oder Patienten mit intravenösen Katheterinfektionen).

Ätiologie

Seit 2002 werden Infektionen im Krankenhaus entsprechend des Infektionsschutzgesetzes erfasst. Zusätzlich steht mit dem nationalen Krankenhaus Infektions Surveillance System (KISS) eine detaillierte, vergleichende Erfassung nach amerikanischem Vorbild zur Verfügung [7].

Betrachtet man das Erregerspektrum, so haben Kokkeninfektionen in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangt und sind für fast die Hälfte aller Pneumonien verantwortlich. Neben Pneumokokken (bei ambulant erworbener Pneumonie) rücken Staphylokokken mehr und mehr ins Blickfeld. Im gram negativen Bereich sind Enterobacteriaceae (*E. coli*, Klebsiellen) nach wie vor häufige, jedoch gut behandelbare Infektionserreger. Behandlungsprobleme gibt es eher bei *Pseudomonas aeruginosa* und anderen – natürlicherweise – multiresistenten Erregern wie *Acinetobacter* oder *Stenotrophomonas maltophilia*, denen zunehmende Bedeutung zukommt.

Beachtenswert ist die zunehmende Prävalenz von Pilzinfektionen auch bei nicht immunsupprimierten Patienten [8]. Hierfür gibt es zwei wesentliche Gründe. Zum einen werden die Patienten der Intensivmedizin immer älter, einerseits weil das Durchschnittsalter der Bevölkerung steigt, andererseits weil immer mehr „aggressive“, komplikationsreiche Medizin auch bei betagten Patienten zum Einsatz kommt. Zum anderen überleben aufgrund der enormen Fortschritte der Medizin Patienten auf Intensivstation immer länger, der langdauernde Intensivaufenthalt des schwer Kranken führt jedoch für sich genommen zu einer Immunsuppression, die wiederum opportunistische Infektionen und hier vor allem Pilzinfektionen begünstigt. Zum Dritten gibt es praktisch keinen Langlieger auf der Intensivstation, der nicht über längere Zeit antibiotisch behandelt wird, was der Selektion – zumindest von *Candida* – Vorschub leistet. Die Bedeutung eines *Candida*-Nachweises im Atemwegsmaterial ist allerdings – im Gegensatz zu positiven Blutkulturen – strittig, da – vor allem bei Beatmeten und unter einer laufenden antibiotischen Therapie – praktisch immer innerhalb von drei Tagen ein *Candida*-Nachweis möglich ist. Die meisten dieser Infektionen stellen jedoch Besiedlungen dar und haben keinen pathogenen Wert [9]. *Aspergillus*-Nachweis geht zumindest mit einer dramatisch verschlechterten Prognose von Intensivpatienten einher [10], auch wenn unklar ist, ob bei diesen Patienten eine Schimmelpilzinfektion ursächlich für die erhöhte Letalität ist oder ob *Aspergillus* gehäuft bei schwer Kranken als Siedler auftaucht und damit eine Art „Marker“ für Patienten mit schlechter Prognose darstellt.

Seit Mitte der 90er Jahre ist für alle wichtigen Erreger eine stetige Zunahme von Resistenzen gegen Stan-

dardantibiotika zu beobachten [11]. Von Atemwegsseite besonders zu beachten sind hier natürlich Methicillin resistente Staphylokokkus aureus (MRSA), Cephalosporin resistente Enterobacteriaceae (sogenannte Breitspektrumbetalaktamasen bildende Erreger, englisch extended spectrum betalactamases, ESBL,) und Ceftazidim, Ciprofloxacin oder Carbapenem resistente Pseudomonaden. Neben diesen Hauptproblemfeldern zeichnen sich jedoch auch in Bereichen bisher problemlos zu behandelnder Erreger erste Schwierigkeiten ab. So ist es zu einem dramatischen Anstieg fluorchinolonresistenter *E. coli* gekommen [12]. Zudem häufen sich auch Einzelfallberichte über Erreger, die inzwischen gegenüber keiner der bekannten Antibiotikagruppen sensibel sind [13].

Hauptgrund für die steigende Resistenzrate ist der steigende Antibiotikaverbrauch auf Intensivstationen. Eine direkte Korrelation zwischen Verbrauch und Resistenz ist belegt [14]. Die – vor allem in der Laienpresse populäre – Theorie, dass Resistenzen in erster Linie aufgrund mangelhafter Hygienestandards von Patient zu Patient übertragen werden (so genannte „Cross-Infektion“), lies sich nur für eine Minderheit von Fällen belegen [15].

Für das Krankenhaus problematisch scheint jedoch auch der steigende Antibiotikakonsum im ambulanten Bereich zu sein, der die Resistenzentwicklung im Hospitalbereich nachhaltiger beeinflusst als das jede Krankenhaustherapie selbst tun kann [16].

Hierfür gibt es verschiedene Gründe (Übersicht bei [17]). In einigen Ländern Europas gibt es keine generelle Verschreibungspflicht für Antibiotika. Wer sich krank fühlt, kann sich bspw. in Spanien jedes Präparat in der Apotheke selbst besorgen, ohne ärztliche Fachkenntnis zu bemühen. 88% aller spanischen Haushalte haben ein Antibiotikum im Apothekenschrank (im Vergleich: 65% haben dort Acetylsalicylsäure). Falsche Dosierung, zu kurze Behandlungsdauer und falsche Indikation (ca. 90% der antibiotisch behandelten Infekte sind Virusinfekte, die überhaupt nicht von der antibiotischen Therapie profitieren) fördern die Resistenzentstehung. Aber auch in Ländern mit Verschreibungspflicht wie Deutschland werden häufig Antibiotika mit falscher Indikation verschrieben. Gerade im pädiatrischen Bereich, in dem Virusinfektionen die mit weitem Abstand dominierende Infektionsart darstellen, wird aus Angst etwas zu übersehen, früh zum Antibiotikum gegriffen. Dies entspricht weitestgehend auch der Erwartungshaltung von Eltern und Betreuern, die Infektion mit bakterieller Infektion und Behandlung mit antibiotischer Behandlung gleichsetzen. Diese „überflüssige“ Gabe antiinfektiver Substanzen begünstigt eine Resistenzentwicklung natürlicher Siedler (im Magen-Darm- oder im Atemwegstrakt) des Organismus, die dann im Krankheitsfall zu gefährlichen Pathogenen werden. Dazu kommt,

dass solche resistente Kolonisatoren teilweise in der Lage sind Resistenzgene auf andere Keimspezies zu übertragen. So können beispielsweise nicht pathogene Streptokokken des oberen Atemwegstrakts ihre Resistenz auf die äußerst pathogenen Pneumokokken übertragen und so die Pneumonietherapie erschweren [18].

Die sich kontinuierlich verändernde Erregerepidemiologie muss in der Planung der Antibiotikatherapie berücksichtigt werden. Dabei ist jedoch die infektionsepidemiologische Variabilität hoch. Nicht nur zwischen verschiedenen Ländern und Regionen, sondern sogar zwischen Krankenhäusern derselben Stadt oder verschiedenen Intensivstationen desselben Hauses kann es erhebliche Unterschiede hinsichtlich der wichtigsten Erreger und zu beobachtender Resistenzen geben [19]. Erreger- und Resistenzstatistiken sollten daher für jede Intensivstation einzeln erfasst und in regelmäßigen – je nach Größe der Intensivstation alle 6 oder alle 12 Monate – Abständen kommuniziert werden.

Klinisches Bild

Natürlich können die klassischen klinischen Symptome der Atemwegserkrankung wie Husten, purulenter Auswurf, Dyspnoe, Fieber oder Pleuraschmerzen auftreten. Gerade beim alten und beim multimorbiden Patienten kann eine Pneumonie allerdings symptomarm verlaufen [20]. Eine ausführliche Untersuchung ist häufig aufgrund der Schwere der Erkrankung nicht möglich, einen pathognomonischen Auskultationsbefund für die Pneumonie gibt es nicht [21]. Die Diagnosestellung ist bei nosokomialer Pneumonie daher wesentlich schwieriger als die der ambulant erworbenen. Der Zusammenschau aller Befunde und der Erfahrung des Diagnostikers kommt daher eine wesentliche Bedeutung zu.

Für den Sonderfall der beatmungsassoziierten Pneumonie wird der sogenannte „clinical pulmonary infection score“ (CPIS) als Kriterium zur Diagnostik herangezogen (Tabelle 1).

Diagnostik

Das Röntgen-Thoraxbild stellt nach wie vor das Basisdiagnostikum bei Pneumonie dar. Wann immer möglich sollte eine Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen angefertigt werden. Dies ist bei schwer Kranken Patienten und im Intensivbereich häufig nicht möglich. Liegend Röntgenaufnahmen sind in der Regel von eingeschränkter Qualität, die Differentialdiagnose zu einem pneumonischen Infiltrat ist vielfältig (Tab. 2).

Tab. 1 Clinical Pulmonary Infection Score (modifiziert nach [22], ≥ 6 Punkte Pneumonie wahrscheinlich)

	0	1	2
Temperatur	$\geq 36,0$ – $\leq 38,3$ °C	$\geq 38,4$ – $\leq 38,9$ °C	< 36 od. ≥ 39 °C
Leukozytenzahl (/mm ³)	≥ 4000 – ≤ 11000	< 4000 od. > 11000	50% Stabkernige
Trachealsekret	keines	Nicht eitrig	Eitrig
Oxygenierungsindex (paO ₂ /FiO ₂ , mmHg)	> 240 od. ARDS		≤ 240 + kein ARDS
Röntgen Thoraxbild	Kein Infiltrat	Diffuses Infiltrat	Lokalisiertes Infiltrat
Progression pulmonaler Infiltrate	nein		Ja (kein ARDS oder Lungenödem)
Kultur des Trachealsekrets	Geringe Keimzahl	Moderate bis hohe Keimzahl	selber Keim in Kultur + Gram Färbung

Die hochauflösende Computertomographie (CT) ist wesentlich sensitiver, es muss jedoch bedacht werden, dass der Transport ins CT selbst einen Risikofaktor für nosokomiale Infektionen darstellt [23]. Die Indikation zum CT muss deswegen sorgfältig überdacht werden, die Untersuchung sollte nur durchgeführt werden, wenn eine therapeutische Konsequenz abzusehen ist.

Der Anstieg des C-reaktiven Proteins ist der alleinigen Veränderung der Leukozytenzahl überlegen, wenn auch nicht infektiösbeweisend. Das Procalcitonin III [24] ist ein sensitiver Marker für bakterielle Pneumonien (negativ bei viralen Infekten, unklarer Verlauf bei Pilzinfektionen). Nach operativen Eingriffen (Herz-/Lungenmaschine, Abdominalchirurgie) kann es jedoch zu deutlichen Erhöhungen dieses Markers kommen, der Verlauf muss dann zur Beurteilung herangezogen werden.

Eine Leukopenie kann Zeichen einer bereits septisch verlaufenden Infektion sein und ist prognostisch ein schlechtes Zeichen. Eine Linksverschiebung im Differentialblutbild ist ein sehr sensitives Zeichen einer schweren Infektion, leider wird diese Untersuchung nur noch selten im Intensivbereich durchgeführt.

Die Durchführung einer Blutgasanalyse oder zumindest eine pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung ist zur Risikoeinschätzung bei jeder nosokomialen Pneumonie zu fordern. Ausgedehnter Befall im Röntgenbild und/oder eine Hypoxämie machen immer eine intensivere Überwachung des Patienten nötig [25].

Geeignete Proben für die mikrobiologische Diagnostik sind Materialien aus den tiefen Atemwegen (Sputum, Bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit (BAL) und Biopsien), Pleuraflüssigkeit (bei Ergußnachweis durch Sonographie) und Blutkulturen. Bei Sputumproben und Trachealsekret muss darauf geachtet werden, dass wegen der häufigen Kontamination mit der physiologischen Flora des Mund-Rachenraums nur eitriges Sputum (> 25 Leukozyten, < 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld) untersucht wird. Die

Tab. 2 Differentialdiagnose des radiologischen Infiltrates im Rö-Thoraxbild

Diagnose	Merkmale
Pneumonie	Kein pathognomisches Zeichen. Luftbronchogramm wegweisend
Tuberkulose	Infiltrate mit zentraler Einschmelzung
Pulmonale Stauung	Muss kein homogenes Infiltrat sein, auf Herzgröße achten
Lungeninfarkt	An Lungenembolie denken alle bei pleuranahem Infiltrat
Tumor	Häufige Rezidive nach primärem Therapieerfolg
Systemerkrankung	Interstitielle Lungenerkrankungen und Erkrankungen aus dem vaskulitischen Formenkreis; CT, Biopsie wegweisend

Sputumprobe sollte vor Beginn einer antimikrobiellen Therapie gewonnen werden und umgehend – möglichst innerhalb von 2 Stunden – im Labor bearbeitet werden. Bei längeren Transportzeiten (> 4 Std.) ins Labor kommt es aufgrund der unterschiedlichen Überlebenszeiten von Pathogenen außerhalb des Menschen zu Falschbefunden.

In den 90er Jahren gab es eine heftige spanisch-französische Kontroverse über die Frage, ob eine invasive bronchoskopische Diagnostik mit BAL oder geschützter Bürste zu einer verbesserten Therapiesteuerung führen könnte [26, 27]. Alle Studien hatten erhebliche Mängel, so dass eine endgültige Klärung nicht herbeigeführt werden konnte. Wenn die Bronchoskopie im Intensivbereich etabliert ist, bietet sie neben der Erregerdiagnostik den Vorteil der makroskopischen Atemwegs- und Schleimhautbeurteilung und sollte favorisiert werden. Bei Therapieversagen (keine klinische Besserung innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Antibiotikatherapie) und bei immunsupprimierten Patienten sollte der invasiven Erregerdiagnostik in jedem Fall der Vorzug gegeben werden.

Pleuraergüsse sollten, vor allem bei persistierenden Infektionszeichen punktiert werden. Die pH

Wert ($<7,2$) Bestimmung im Erguss gibt klare Hinweise auf ein Pleuraempyem [28].

Blutkulturen werden in 10–20% der Fälle positiv und sollten bei schwereren Infektionen immer durchgeführt werden.

Serologische Untersuchungen spielen mit wenigen Ausnahmen in der Diagnostik eine Rolle. Dies gilt insbesondere für *Candida* und die atypischen Erreger (Mykoplasmen, Chlamydien). Bei Verdacht auf Legionelleninfektion (Auslandsaufenthalt, immunsupprimierter Patient, Alkoholabusus) ist die Antigenbestimmung im Urin heute die diagnostische Methode der Wahl [29].

Grundsätzliche Überlegungen zur Antibiotikatherapie

Die antibiotische Behandlung ist die zentrale Komponente der Therapie von Pneumonien. Entsprechend sind Antibiotika die am häufigsten im Intensivbereich eingesetzte Substanzgruppe, ihr Beitrag zu den Gesamtkosten der Intensivmedizin ist erheblich. Trotz dieser enormen Bedeutung der Antibiotikatherapie für den Verlauf intensivmedizinischer Erkrankungen wurden diese Substanzen im Rahmen klinischer Studien am intensivmedizinischen Patientenkollektiv kaum untersucht. Empfehlungen zur Antibiotikatherapie in diesem Bereich sind meist aus Untersuchungen an wesentlich gesünderen Patientenkollektiven abgeleitet. Auf vielen Intensivstationen existieren keine verbindlichen Richtlinien zum Einsatz antiinfektöser Substanzen. Während Therapievorschriften in anderen Bereichen wie beispielsweise der Ernährungstherapie bis ins kleinste Detail reglementiert werden, werden im Bereich der Antibiotikatherapie minimale Grundregeln nicht befolgt.

Im Folgenden wird daher zunächst auf die Grundanforderungen an eine moderne Antibiotikatherapie eingegangen. Im Weiteren werden dann spezifische Empfehlungen diskutiert. Spezifische Aspekte der Pharmakokinetik und -dynamik können im Rahmen dieser Übersicht nicht detailliert besprochen werden.

Auf prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der Pneumonieentstehung, die einen wesentlichen Baustein in der Infektionsbekämpfung einnehmen, kann im Rahmen dieses Artikels nicht eingegangen werden. Hier wird auf die Empfehlungen des RKI sowie des Centers of Disease Control verwiesen [30].

Die Prognose von Patienten mit nosokomialer Pneumonie hängt von der initial richtigen Antibiotikatherapie ab. Inadäquate Therapie – wobei unter inadäquat sowohl das falsche Antibiotikum als auch eine nicht ausreichend dosierte Antibiotikatherapie zu verstehen ist – erhöht, unabhängig vom primären

Infektionsort, die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit um bis zu 40% [31]. Wird – beispielsweise nach Erhalt der mikrobiologischen Ergebnisse – eine Korrektur der Therapie vorgenommen, hat dies kaum noch einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten [32]. Aber selbst wenn die falsche antibiotische Primärtherapie überlebt wird, erhöhen sich die Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus und damit die Kosten der Behandlung deutlich. Hauptgrund für eine initiale Falschtherapie ist eine Infektion durch multiresistente Erreger, die durch eine zu eng gewählte Antibiotikastrategie nicht erreicht werden können [33]. Risikofaktoren für multiresistente Erreger (Tab. 3) müssen daher in die Therapieempfehlungen mit einbezogen werden. Einer Antibiotikavortherapie kommt dabei eine wesentliche Rolle zu, es sollte bis auf Ausnahmen nicht mit einem Antibiotikum behandelt werden, dass in den letzten vier Wochen bereits eingesetzt wurde. Einer genauen Antibiotikaanamnese kommt daher eine wesentliche Bedeutung zu.

Neben der richtigen Wahl des Antibiotikums spielt jedoch auch der Zeitpunkt der Applikation für das Überleben des Patienten eine entscheidende Rolle. Sobald ein Infektionsverdacht besteht, muss die Therapie begonnen werden. Diagnostische Maßnahmen (Gewinnung von Blutkultur oder Atemwegsmaterial) sollten dann abgeschlossen sein, die Antibiotikagabe darf jedoch in keinem Fall durch zu aufwendige Diagnostik wesentlich verzögert werden. Bei nosokomialer Pneumonie kann sich die Letalität durch Verzögerung der adäquaten antibiotischen Therapie vervierfachen.

Wie oben bereits gezeigt, beschleunigt eine Übertherapie mit Antibiotika die Resistenzentwicklung der wichtigsten Erreger und trägt damit indirekt zu einer erhöhten Sterblichkeit bei. Zuverlässige Marker, die eine bakterielle Infektion belegen, fehlen. Primär wird man bei einem Infektionsverdacht immer mit ei-

Tab. 3 Risikofaktoren für das Auftreten multiresistenter Erreger (modifiziert nach [34])

Antibiotische Vortherapie in den letzten 90 Tagen
Hospitalisation seit mindestens 5 Tagen
Hohe Prävalenz multiresistenter Erreger für die Region bzw. das Krankenhaus bekannt
Risikofaktoren für das Vorliegen einer „health care associated“ pneumonia
• Hospitalisation für zwei oder mehr Tage in den letzten 3 Monaten
• Bewohner eines Alten- und Pflegeheims
• Parenterale Therapie zu Hause (auch Antibiotika)
• Chronische Hämodialyse
• Offene Wundbehandlung zu Hause
• Familienangehöriger mit Nachweis einer Kolonisation mit multiresistenten Erregern
Immunsupprimierende Erkrankung oder Therapie

ner breit wirksamen Antibiotikatherapie starten. Diese sollte ausreichend – d. h. in der Intensivtherapie im obersten zugelassenen Dosisbereich – hoch dosiert sein [35]. Entscheidend für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen ist jedoch unter anderem die Dauer der Antibiotikatherapie. Diese ist auf den meisten Intensivstationen im Schnitt deutlich zu lang. Nina Singh konnte zeigen, dass es sinnvoll ist, die Berechtigung einer solchen Therapie bereits am Tag 3 zu überprüfen. Lässt sich zu diesem Zeitpunkt kein Infektionsverdacht mehr bestätigen, konnte die Therapie ohne Verschlechterung des Outcome beendet werden. Die Resistenzentwicklung wurde auf diese Weise reduziert, Kosten wurden gespart [36].

Aber auch für die Beurteilung des Therapieversagens ist der dritte Tag der entscheidende Zeitpunkt, um das zu wählende Vorgehen neu zu überdenken. Gegebenenfalls ist eine Erweiterung der Antibiotikatherapie (vor allem bei Verdacht auf multiresistente Erreger) oder ein Wechsel des Antibiotikums notwendig. Bei Unklarheiten über Infektionsart und -herd sollte eine ausgedehnte erweiterte Diagnostik unter Einschluss endoskopischer und radiologischer Verfahren erwogen werden.

Zeichnet sich am Tag 3 ein Therapieerfolg ab, sollte die Therapie bis zum Tag 7 unverändert fortgesetzt werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie aus Frankreich konnte belegt werden, dass nur in Ausnahmefällen eine Therapie über mehr als sieben Tage hinaus notwendig ist [37]. Dies gilt auch für atypische Pneumonieerreger [38]. Im Hinblick auf *Pseudomonas* konnte aufgrund der zu kleinen Patientenzahl keine abschließende Beurteilung vorgenommen werden, möglicherweise muss hier auf eine 10 Tagestherapie erweitert werden.

Die Therapie der nosokomialen Pneumonie sollte grundsätzlich parenteral erfolgen, da die Bioverfügbarkeit von Antibiotika in Abhängigkeit von Alter des Patienten und Schwere der Erkrankung ungewiss ist. In mehreren Studien zur ambulant erworbenen Pneumonie konnte gezeigt werden, dass bei schneller klinischer Besserung unter Beachtung der in Tabelle 4 aufgeführten Kriterien ein Wechsel auf eine orale

Therapie nach drei Tagen möglich ist (sogenannte Switch Therapie). Auch wenn für die nosokomiale Pneumonie keine Studien vorliegen kann diese Empfehlung für leichtere Formen der Pneumonie wahrscheinlich übernommen werden.

Antibiotikatherapie der nosokomialen Pneumonie

Die Therapie der nosokomialen Pneumonie orientiert sich an den Richtlinien der American Thoracic Society [34]. Hier wird entsprechend dem oben aufgeführten Risiko für multiresistente Erreger bzw. dem Risiko für das Auftreten einer *Pseudomonas*-Infektion stratifiziert. Als Risikofaktoren für *Pseudomonas* gelten eine mögliche Aspiration (Alten- und Pflegeheimpatienten), eine COPD in fortgeschrittenem Krankheitsstadium (GOLD Stadium III und IV), ein Krankenhausaufenthalt in den letzten drei Monaten und eine Antibiotikavorbehandlung (aus welchen Gründen auch immer) im letzten Monat [40].

In den amerikanischen Empfehlungen spielt die Beatmungsdauer noch eine Rolle, da angenommen wird, dass Erregerresistenzen erst über die Zeit entstehen. Neuere Arbeiten belegen jedoch, dass viele Patienten schon frühzeitig Multiresistenzen zeigen [41]. Multimorbidität und häufige Krankenhausaufenthalte dürften hierfür verantwortlich zeichnen.

Die Tabellen 5 und 6 (modifiziert nach [34]) zeigen das Vorgehen entsprechend der Stratifizierung. Bei Leber- und Niereninsuffizienz muss eine entsprechende Anpassung der Dosierungen erfolgen.

Wegen der hohen Resistenzrate von Ciprofloxacin bei Enterobacteriaceae und *Pseudomonas* wird keine Monotherapie mit dieser Substanz empfohlen.

Die Kombinationstherapie mit Aminoglykosiden ist aufgrund mehrerer negativer Metaanalysen in Verruf gekommen [42, 43]. Diese zeigten lediglich eine erhöhte Nebenwirkungsrate (mehr Nephrotoxizität), nicht aber ein verbessertes Outcome unter der Kombinationstherapie. Allerdings beruhen die Metaanalysen überwiegend auf älteren Studien, in denen Aminoglykoside noch niedrig dosiert dreimal täglich angewandt wurden. Im letzten Jahr wurde gezeigt, dass subinhibitorische Aminoglykosidkonzentrationen ein Gen aktivieren, das die Biofilmbildung von Erregern kodiert. Diese Biofilme inhibieren die Wirksamkeit von Antibiotika und unterstützen Resistenzentwicklung [44]. Heute werden Aminoglykoside einmal täglich hochdosiert (Genta- und Tobramycin 7–10 mg/kg Körpergewicht/Tag), dafür wird – mit Ausnahme der Endokarditis – die Therapiedauer auf drei Tage verkürzt. Eine retrospektive Analyse bei Patienten mit *Pseudomonas*sepsis konnte den Erfolg dieses Vorgehens bestätigen [45].

Tab. 4 (modifiziert nach [39])

Voraussetzungen, die erfüllt sein müssen, um von parenterale auf orale Therapie umzusetzen

- Herzfrequenz $\leq 100/\text{min}$
- Atemfrequenz $\leq 24/\text{min}$
- Systolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg
- Körpertemperatur $\leq 37,8^\circ\text{C}$
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme
- normaler Bewusstseinszustand
- keine Hypoxämie ($\text{PO}_2 \geq 60$ mm Hg bzw. $\text{SaO}_2 \geq 90\%$)
- sichere orale Medikamenteneinnahme

Tab. 5 Kein Risiko für *Pseudomonas* oder multiresistente Erreger (hohe Prävalenz von Multiresistenz im Krankenhaus oder Angehörige mit resistenten Erregern oder immunsuppressive Therapie), Beatmungsdauer <5 Tage

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Betalaktam		
• Amoxicillin/Clavulansäure	3×2,2 g i.v.	7–10 Tage
• Ampicillin/Sulbactam	3×3,0 g i.v.	7–10 Tage
• Cefuroxim	3×1,5 g i.v.	7–10 Tage
• Ceftriaxon	1×2,0 g i.v.	7–10 Tage
• Cefotaxim	3×2,0 g i.v.	7–10 Tage
Fluorchinolon		
• Levofloxacin	1×500 mg i.v.	7–10 Tage
• Moxifloxacin	1×400 mg i.v.	7–10 Tage

Tab. 6 Risiko für *Pseudomonas* und/oder multiresistente Erreger, Beatmungsdauer >5 Tage

Substanzen für die Initialtherapie	Dosierung der Initialtherapie (pro Tag)	Gesamttherapiedauer
Pseudomonasaktives Betalaktam		
• Piperacillin/Tazobactam	3×4,5 g i.v.	7–(14) Tage
• Cefepim oder Ceftazidim*	3×2,0 g i.v.	7–(14) Tage
• Imipenem	3×1,0 g i.v.	7–(14) Tage
• Meropenem	3×1,0 g i.v.	7–(14) Tage
• Plus/minus Aminoglykosid		7–10 Tage
oder		
Fluorchinolon		
• Levofloxacin	2×500 mg i.v.	7–10 Tage
• Ciprofloxacin plus Pneumokokken- und <i>S. aureus</i> -wirksames Antibiotikum	3×400 mg i.v.	

* Wegen der schlechten Kokkenwirksamkeit von Ceftazidim wird in der empirischen Therapie eine Kombination mit einer Staphylokokken wirksamen Substanz empfohlen

Für die Kombinationstherapie von Betalaktamantibiotika mit Fluorchinolonen konnten *in vitro* Synergien belegt werden [46], klinische Daten fehlen. Eine erste Studie bei nosokomialer Pneumonie aus Kanada ist abgeschlossen, die Daten sollen im Sommer 2006 präsentiert werden. Ob sich jedoch Ciprofloxacin aufgrund seiner schlechten gram positiven Wirksamkeit und der hohen Resistenzraten bei *E. coli* und *Pseudomonas* als Kombinationspartner eignet bleibt abzuwarten. Die Deutsche Sepsisgesellschaft wird ab Sommer 2006 eine Studie zur Monotherapie mit einem Carbapenem versus einer Kombinationstherapie mit Carbapenem und einem neueren Fluorchinolon (Moxifloxacin) durchführen, um die Synergien des Moxifloxacins im gram positiven Bereich zu nutzen. Ergebnisse werden hier Ende 2007 erwartet.

Bei Verdacht auf eine Infektion mit einem methicillinresistenten *Staphylokokkus aureus* ist eine Gly-

kopeptidtherapie (Vancomycin) in der Regel nicht ausreichend, da Glykopeptide schlecht in der Lunge anreichern. Es muss daher mit einem gewebsgängigen Antibiotikum (Rifampicin, Fosfomycin) kombiniert werden (Übersicht bei [47]). Eine erste Studie aus Spanien zeigt, dass eine Dauerinfusion über 24 Stunden (1,5–2 g Vancomycin, Zielserumspiegel 16–20 mg/l) die Wirksamkeit des Glykopeptids erhöht [48].

Alternative für schwere MRSA-Fälle – vor allem, wenn die pathogene PVL-Variante mit nekrotisierenden Infektionen vorliegt – ist das Oxazolidinon Linezolid. Wegen schwerwiegender neuro- und hämatotoxischer Nebenwirkungen ist diese Substanz jedoch nicht zur Langzeittherapie (>4 Wochen) geeignet.

Antibiotikanebenwirkungen (Übersicht bei [49])

Grundsätzlich kann durch jedes Antibiotikum eine Antibiotika assoziierte Diarrhoe mit *Clostridium difficile* ausgelöst werden. Wässrige Durchfälle bei einer Antibiotikatherapie über 5 Tage sollten Anlass sein, an eine solche Komplikation zu denken. Ein zweimaliger Nachweis von *C. difficile* Toxin im Stuhl ist bei passender Klinik diagnostisch beweisend. Das Antibiotikum muss sofort abgesetzt werden und eine Therapie mit 4×400 mg Metronidazol (alternativ 4×250 mg Vancomycin oral) eingeleitet werden.

In gleicher Weise kann auch prinzipiell durch jedes Antibiotikum Fieber ausgelöst werden. Fehlende Entzündungswerte und eine an die Applikation gekoppelter Fieberanstieg sollten zu denken geben. Antibiotika assoziiertes Fieber tritt umso häufiger auf, je mehr antibiotische Substanzen eingesetzt werden. Bei Verdacht sollte eine 24 stündige Antibiotikapause erwogen werden, danach sollten die Fieberepisoden in der Regel verschwunden sein.

Hautveränderungen im Sinne eines allergischen Exanthems sind unter Antibiotikatherapie häufig. Allerdings ist nicht jeder Hautausschlag unter Einsatz dieser Substanzen eine Allergie. Antibiotika bilden Haptene mit Virusbestandteilen, was einen Hautausschlag bedingt. Bei Reexposition ergeben sich zu einem anderen Zeitpunkt keine allergischen Probleme. Es muss daher in jedem Einzelfall kritisch abgewogen werden, ob ein Hautausschlag zu einem sofortigen Absetzen der Therapie führen muss.

Ausblick

Die steigende Bedeutung multiresistenter Erreger hat dazu beigetragen, dass wieder mehr Geld in die Antibiotikaentwicklung geflossen ist (Übersicht bei [47]). Die Mehrzahl der neuen Substanzen fokussiert

jedoch auf das Problem MRSA. So befinden sich eine Reihe neuer Glykopeptide in klinischer Prüfung, die sich durch eine bessere Gewebepenetration gegenüber Vancomycin auszeichnen (Dalbavancin, Oritavancin, Telavancin).

Für die Behandlung der Pneumonie interessant könnten die Glycocyline (Tigecyclin wurde als erster Vertreter im Mai 2006 in Deutschland zugelassen) und die MRSA wirksamen Cephalosporine (z. B.

Ceftobiprole) sein, die neben der Wirksamkeit gegenüber MRSA auch im gram negativen Bereich wirksam sind und hier auch gegenüber ESBL bildenden Keimen und anderen multiresistenten Erregern erfolgreich eingesetzt wurden. Beide Substanzen sind allerdings nicht *Pseudomonas* wirksam. Das ebenfalls zur MRSA Behandlung entwickelte Daptomycin ist nicht lungengängig und daher keine Option für die Pneumoniebehandlung.

Literatur

- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoine MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (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(8):639-644
- Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, Moreno R, Ochagavia AR, Palazzo M, Werdan K, Le Gall JR (2005) European Sepsis Study Group. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 171(5):461-468
- Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C (2003) Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* (12):2742-2751
- Dietrich ES, Demmler M, Schulgen G, Fekec K, Mast O, Pelz K, Daschner FD (2002) Nosocomial pneumonia: a cost-of-illness analysis. *Infection* 30(2):61-67
- Cosgrove SE (2006) The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 42(Suppl 2):S82-89
- Pletz MW, Welte T (2005) Pneumonie. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitl M (Hrsg) *Harrison's Innere Medizin* (dt. Ausgabe), ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, S 1638-1650
- Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Daschner F, Ruden H (2005) Mortality risk factors with nosocomial *Staphylococcus aureus* infections in intensive care units: results from the German Nosocomial Infection Surveillance System (NISS). *Infection* 33(2):50-55
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348(16):1546-1554
- el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J, del Bano D, Hernandez C, Jimenez de Anta MT (1997) Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 156(2 Pt 1):583-590
- Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170(6):621-625
- National Nosocomial Infections Surveillance System (2004) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 32(8):470-485
- Huotari K, Tarkka E, Valtonen V, Kolho E (2003) Incidence and risk factors for nosocomial infections caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22(8):492-495
- Hong T, Moland ES, Abdalhamid B, Hanson ND, Wang J, Sloan C, Fabian D, Farajallah A, Levine J, Thomson KS (2005) *Escherichia coli*: development of carbapenem resistance during therapy. *Clin Infect Dis* 40(10):e84-86
- Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP (2003) Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 289(7):885-888
- Grundmann H, Barwolff S, Tami A, Behnke M, Schwab F, Geffers C, Halle E, Gobel UB, Schiller R, Jonas D, Klare I, Weist K, Witte W, Beck-Bellocke K, Schumacher M, Ruden H, Gastmeier P (2005) How many infections are caused by patient-to-patient transmission in intensive care units? *Crit Care Med* 33(5):946-951
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross national database study. *Lancet* 365:579-587
- Welte T (2004) Epidemiological impact of antibiotic use/misuse in the community. *Eur Respir Mon* 28:165-174
- Pletz MW, McGee L, Van Beneden CA, Petit S, Bardsley M, Barlow M, Klugman KP (2006) Fluoroquinolone resistance in invasive *Streptococcus pyogenes* isolates due to spontaneous mutation and horizontal gene transfer. *Antimicrob Agents Chemother* 50(3):943-948
- Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, Ginzburg E, McKenney MG, Sleeman D, Cohn SM (2000) Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 49(4):638-645
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, Hough LJ, Obrosky DS, Kapoor WN, Fine MJ (1997) Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 157(13):1453-1459
- Hopstaken RM, Butler CC, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, Dinant GJ (2006) Do clinical findings in lower respiratory tract infection help general practitioners prescribe antibiotics appropriately? An observational cohort study in general practice. *Fam Pract* 23(2):180-187

22. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM (1991) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic „blind“ bronchoalveolar fluid. *Am Rev Respir Dis* 143:1121–1129
23. Kollef MH, Von Harz B, Prentice D, Shapiro SD, Silver P, St John R, Trovillion E (1997) Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Chest* 112(3):765–773
24. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B (2004) Effect of procalcitonin guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections. *Lancet* 363:600–607
25. Ewig S, de Roux A, Bauer T, Garcia E, Mensa J, Niederman M, Torres A (2004) Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 59(5):421–427
26. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stephan F, Similowski T, Mercat A, Diehl JL, Sollet JP, Tenaillon A (2000) Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 132(8):621–630
27. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcon A, Lledo R, Asenjo MA, Maldonado A (2000) Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 162(1):119–125
28. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M et al (2004) Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in localized parapneumonic effusions *Chest* 126:2022–2024
29. Hoffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S, Gastmeier P, Graben B, Halle E, Kolditz M, Marre R, Sitter H (2005) S3-Leitlinie zu ambulant erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 59(9):612–664
30. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R (2004) CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 53(RR-3):1–36
31. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA (2003) Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 123(5):1615–1624
32. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC (1997) Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 111(3):676–685
33. 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(2):531–539
34. American Thoracic Society; Infectious Diseases 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(4):388–416
35. Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, Rello J (2003) Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of „The Tarragona Strategy“. *Intensive Care Med* 29(6):876–883
36. 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. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1):505–511
37. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S (2003) PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
38. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tannenber AM (2004) Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin* 20(4):555–563
39. Halm EA, Teirstein AS (2002) Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 347(25):2039–2045
40. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, Torres A (2002) Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch Intern Med* 162:1849–1858
41. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, Minopoulos GI, Zakynthinos S, Manolas KI (2005) Both early-onset and late-onset ventilator associated-pneumonia are caused mainly by potentially multiresistant bacteria. *Intensive Care Med* 31(11):1488–1494
42. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L (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(7441):668
43. Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4(8):519–527
44. Hoffman LR, D’Argenio DA, MacCoss MJ, Zhang Z, Jones RA, Miller SI (2005) Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature* 436(7054):1171–1175
45. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C (2003) Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Antimicrob Agents Chemother* 47(9):2756–2764
46. Mayer I, Nagy E (1999) Investigation of the synergic effects of aminoglycoside-fluoroquinolone and third-generation cephalosporin combinations against clinical isolates of *Pseudomonas* spp. *J Antimicrob Chemother* 43(5):651–657
47. Burkhardt O, Derendorf H, Welte T (2006) Neue Antibiotika für die Behandlung von MRSA-Infektionen. *Med Monatsschr Pharm* 29(2):56–62
48. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, Olona M, Diaz E (2005) Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med* 33(9):1983–1987
49. Welte T (2006) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg) *Arzneiverordnungen*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 879–891