

Nosokomiale Pneumonie: Prävention, Diagnostik und Therapie

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

K.-F. Bodmann*, J. Lorenz**, T. T. Bauer, S. Ewig, M. Trautmann, F. Vogel

Epidemiologie

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

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

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

In Deutschland treten jährlich etwa 200 000 Erkrankungsfälle an nosokomialer Pneumonie auf. Die Sterblichkeit kann vor allem bei Patienten, die auf einer Intensivstation behandelt

werden, bis zu 50 % betragen, wobei die direkt auf die Pneumonie zurück zu führende Letalität ebenfalls bis zu 50 % betragen kann. Eine allgemein akzeptierte Standardtherapie der nosokomialen Pneumonie gibt es nicht. Die initiale antimikrobielle Therapie muss in Unkenntnis des zugrunde liegenden Erregers immer als kalkulierte Therapie erfolgen. Dabei soll zwischen spontan atmenden und maschinell beatmeten Patienten unterschieden werden.

Prävention

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

Allgemeine Aspekte des Baukonzepts und der Raumaufteilung

Die Intensivstation sollte eine Raumaufteilung aufweisen, die eine individuelle Pflege des Patienten ermöglicht. Ideal sind Einzelplätze mit eigenen Pflegevorrichtungen, so dass eine individuelle Pflege ermöglicht und gleichzeitig das Risiko einer Transmission exogener Erreger vermindert wird. Wo dies nicht

möglich ist, sind zumindest ausreichende Abstände zwischen den Betten einzuhalten.

*federführend für die PEG, **federführend für die DGP

Priv.-Doz. Dr. med. T. T. Bauer, Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil – Kliniken der Ruhr-Universität Bochum, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum
Dr. med. K.-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim

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

Prof. Dr. med. J. Lorenz, II. Medizinische Klinik, Klinikum Lüdenscheid, Paulmannshöher Str. 14, 58515 Lüdenscheid

Prof. Dr. med. M. Trautmann, Institut für Krankenhaushygiene, Klinikum Stuttgart, Kriegsbergstr. 60, 70174 Stuttgart

Prof. Dr. med. F. Vogel, Medizinische Klinik III, Kliniken des Main-Taunus-Kreises, Lindenstr. 10, 65719 Hofheim a. T.

Weitere Teilnehmer der Konsensuskonferenz vom 1./2. Februar 2002, Eltville, Deutschland: J. Barth, Halle; K. Dalhoff, Lübeck; B. Grabein, München; M. Kresken, Bonn; E. Müller, Düsseldorf; T. Schaberg, Rotenburg a. d. W.; B. Wiedemann, Bonn

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

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

Korrespondenzanschriften:

Dr. med. K.-F. Bodmann, Medizinische Klinik I, Städtisches Krankenhaus Hildesheim, Weinberg 1, 31134 Hildesheim, Tel.: (051 21) 890, Fax: (051 21) 8945 10, E-Mail: bodmanns_world@t-online.de

Prof. Dr. med. J. Lorenz, Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Lüdenscheid, Postfach, 58505 Lüdenscheid, Tel.: (023 51) 46 33 60/61, Fax: (023 51) 46 33 66, E-Mail: innere2@kkh-luedenscheid.de

Chemother J 2003;12:33-44.

Methodische Vorbemerkungen

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

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

Auf der Grundlage der Empfehlungen der DGP aus dem Jahre 1999 wurden durch eine repräsentative Expertengruppe beider Fachgesellschaften, der PEG und der DGP, die vorliegenden Leitlinien zur Prävention, Diagnostik und Therapie der nosokomialen Pneumonie entwickelt. Als federführend wurden K.-F. Bodmann für die PEG und J. Lorenz für die DGP ernannt. In Vorbereitung der Projektarbeit erhielten alle Beteiligten zeitgerecht einen Ordner mit der relevanten Literatur. Das erste Treffen der Expertengruppe fand am 13. und 14. August 2001 in Eltville-Erbach statt. Teilnehmer waren T. T. Bauer, K.-F. Bodmann, S. Ewig, J. Lorenz, M. Trautmann und F. Vogel. Hier wurden die Grundlagen für den Text der Empfehlung entwickelt. Ein zweites Treffen fand am 31. Oktober 2001 ebenfalls in Eltville-Erbach statt, wo die bisher erarbeiteten Texte detailliert besprochen und diskutiert wurden.

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

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

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

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

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

Epidemiologisch relevante allgemeine Regeln aus Sicht des Kliniklers

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

- *Kontrolle der Ausbreitung typischer exogener Erreger:* Hierunter fallen Erreger wie Legionella spp. und Aspergillus spp. Jeder Nachweis eines solchen Erregers bei Patienten mit nosokomialer Pneumonie kann auf Defekte in der Umgebungshygiene zurück zu führen sein und sollte dann entsprechende Untersuchungen nach sich ziehen. Diese umfassen bei Legionella spp. die Untersuchung der Wasserleitungen und des Wassers, bei Aspergillus spp. die Untersuchung der

Tab. 2. Maßnahmen zur Prävention der beatmungsassoziierten Pneumonie

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

Maßnahme	Empfehlung	Grad der Evidenz
Händedesinfektion	Vor und nach jedem Kontakt mit Tubus, Tracheostoma oder Beatmungszubehör; nach jedem Kontakt mit Schleimhäuten oder respiratorischem Sekret oder Gegenständen, die mit respiratorischem Sekret kontaminiert sind	A
Subglottische Sekretabsaugung	Eine Empfehlung für oder gegen die subglottische Sekretabsaugung kann nicht gegeben werden	B
Intubationsindikationen und -umstände*	Vermeidung einer Intubation wo möglich: Anwendung nichtinvasiver Beatmungsverfahren (primär oder als Entwöhnungsmethode)	A
	Vermeidung einer Reintubation wo möglich: Implementierung von Strategien zur Vermeidung von ungeplanten Extubationen, Kontrolle über Extubationskriterien und Reintubationsraten	A
Intubationsvorgang	Maßnahmen zur Vermeidung einer Aspiration beachten; Händedesinfektion vor und nach Intubation; Tragen Erreger-armer Handschuhe; Anreicherung des Tubus unter aseptischen Kautelen	A
Intubationsweg	In der Regel Bevorzugung der oralen Intubation	B
Tracheotomie	Anlage des Tracheostomas und Auswechseln der Kanüle unter aseptischen Bedingungen. Verwendung desinfizierter oder sterilisierter Trachealkanülen	A
Extubation	Absaugung des im Oropharynx angesammelten Sekrets vor Extubation	A
Beatmungsfiler (HME)	Eine Empfehlung für oder gegen Beatmungsfiler kann nicht gegeben werden	C
Beatmungsschläuche	Heizbare Schläuche: nicht obligat	C
	Regelmäßige Entfernung von Kondenswasser	A
	Wechselintervall: 7 Tage (auch ohne Filter)	A
Absaugsysteme	Verwendung geschlossener Systeme: Absaugvorgang kann wiederholt werden; zur Entfernung von Sekret ausschließlich sterilisierte Spüllösung verwenden; maximale Verwendungsdauer kann nicht angegeben werden	A
	Verwendung sterilisierter Spüllösungen zur Entfernung von Sekret	A
	Verwendung offener Systeme: sterilisierte Einmalkatheter verwenden	A
	Bei einem Patienten kann innerhalb eines Absaugvorgangs derselbe Katheter mehrfach verwendet werden; zur Spülung ist dabei sterilisiertes Wasser zu verwenden	A
	Nach Abschluss der Absaugung Durchspülung des Absaugsystems mit Leitungswasser	A
	Aufhängung des Ansatzstücks des Absaugkatheters in senkrechter Position	A
	Tägliche thermische Desinfektion von Absaugschlauch und Sekretrauffangbehälter	B
Patientenbezogene Verwendung von Absaugschlauch und Sekretrauffangbehälter	A	
Medikamentenvernebler	Entfernung des Kondenswassers aus den Beatmungsschläuchen vor dem Befüllen des Verneblers	A
	Verwendung von Medikamenten aus Einzelampullen	B
	Nach Gebrauch der Vernebler thermische oder chemische Desinfektion	A
	Nach chemischer Desinfektion Ausspülung des Verneblers mit sterilisiertem Wasser zur Beseitigung von Desinfektionsmittelrückständen und trockene Lagerung	A

Tab. 2. Fortsetzung

Maßnahme	Empfehlung	Grad der Evidenz
Wiederaufbereitung von Beatmungszubehör	Gründliche Reinigung aller Gegenstände vor Desinfektion	A
	Desinfektion von Gegenständen, die direkt oder indirekt mit den Schleimhäuten des Respirationstrakts in Berührung kommen	A
	Bevorzugung thermischer Desinfektionsverfahren	A
	Nach chemischer Desinfektion Nachspülung mit sterilisiertem Wasser zur Beseitigung von Desinfektionsmittelrückständen	A
	Trockene Lagerung der desinfizierten Gegenstände	A
Muskelrelaxation*	Soweit möglich, Vermeidung von Muskelrelaxanzien	A
Lagerung des Patienten	Hochlagerung des Oberkörpers um 30 bis 45 Grad (falls keine Kontraindikation)	A
	Kinetische Betten können bei Schwerstkranken sinnvoll sein	B
Ernährung	Frühzeitige enterale Ernährung	B
	Platzierung der Ernährungssonden distal des Pylorus: zur Zeit keine Empfehlung möglich	C
	Prüfung der korrekten Lage der Ernährungssonde vor jeder Nahrungszufuhr	A
	Adaptation der Nahrungszufuhr an Darmtätigkeit	A
	Ernährungssonden sind sobald als möglich zu entfernen	A
Stressulkusprophylaxe	Verzicht auf Stressulkusprophylaxe wenn vertretbar	B
	Keine Empfehlung hinsichtlich spezifischer Maßnahmen möglich	B
Orale Dekontamination	Keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung oraler Dekontaminationsstrategien	C
Selektive Darmdekontamination*	Bei Patienten der konservativen Intensivmedizin nicht generell empfohlen, bei Polytrauma und selektierten chirurgischen Patienten (z. B. Apache-II-Score 20–29) kann die selektive Darmdekontamination die Überlebensrate verbessern [§]	C

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

Umgebung (z. B. Baustellen, offene oder feuchte Wände, Klimaanlage). Dies gilt mit Einschränkung auch für *Pseudomonas aeruginosa* und andere Non-Fermenter.

- **Kontrolle der Ausbreitung multiresistenter Erreger:** Nach § 23 Abs. 1 IFSG sind multiresistente Erreger im Krankenhaus kontinuierlich zu erfassen. Multiresistente Bakterienstämme wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) oder mehrfach resistente gramnegative Bakterien sind besonders gefährliche Erreger, ihr Nachweis muss spezielle Hygienemaßnahmen nach sich ziehen. Diese umfassen zum Beispiel bei MRSA die Isolierung der Pa-

tienten, das Tragen von Schutzkitteln und Handschuhen sowie spezielle Maßnahmen der Raum- und Oberflächendesinfektion. Die Ausbreitung von multiresistenten Erregern kann auf Mängel in der Krankenhaushygiene zurück zu führen sein. Dies gilt insbesondere für die epidemische Ausbreitung von bestimmten MRSA.

- **Kontrolle der antimikrobiellen Therapie:** Da eine prolongierte antimikrobielle Therapie einen hohen Selektionsdruck auf Krankheitserreger ausübt, stellt das Erregerspektrum einer Intensivstation zusammen mit den entsprechenden Resistenzmustern zu einem wesentlichen Teil eine Konsequenz der in der Vergangenheit zur Anwendung gekommenen antimikro-

biellen Therapien dar. Somit kommt einer Kontrolle der antimikrobiellen Therapie höchste Priorität zu. Diese umfasst

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

Diagnostik

Die klinische Diagnostik der nosokomialen Pneumonie erfolgt über den Nach-

weis eines neuen und persistierenden Infiltrats im Röntgenbild des Thorax, wenn zusätzlich mindestens zwei von drei der folgenden Kriterien Gültigkeit besitzen:

1. Leukozytose ($\geq 12 \times 10^9/l$) oder Leukopenie ($\leq 4 \times 10^9/l$)
2. Fieber über $38,3^\circ\text{C}$ oder Hypothermie unter 36°C
3. Purulentes Bronchialsekret

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

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

Transport- und Lagerungszeiten der Materialien dürfen vier Stunden nicht überschreiten, da sich ansonsten das Verhältnis von pathogenen zu nicht-pathogenen Erregern verschiebt. Ist dies nicht gewährleistet, ist die Interpretation der Befunde schwierig. Sofern keine spezielle Fragestellung formuliert wird, umfasst der routinemäßige Untersuchungsumfang die mikroskopische Beurteilung der Probe mittels Gram-Färbung sowie die kulturelle Untersuchung auf schnellwachsende aerobe Bakterien und Pilze. Die quantitative Kultur erhebt den Anspruch, durch einen Keimzahl-Trennwert eine Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion leisten zu können. Der Grenzwert richtet sich nach den angewandten diagnostischen Verfahren (geschützte Bürste 10^3 , BAL 10^4 , Trachealsekret 10^5 koloniebildende

Einheiten [KBE] pro ml Material) (Grad B). Der Nutzen der quantitativen Kultur als unabhängiges Kriterium für die Diagnosestellung einer Pneumonie ist umstritten. Eine hohe Erregerzahl kann zwar zur Bestätigung des verantwortlichen Erregers eingesetzt werden, im Umkehrschluss kann eine Pneumonie aber bei niedriger Erregerzahl nicht ausgeschlossen werden (Grad B). Dies gilt insbesondere für antibiotisch vorbehandelte Patienten. Für die Beatmungs-assoziierte Pneumonie wurde bisher die invasive Diagnostik mit bronchoskopischer Materialentnahme (geschützte Bürste, bronchoalveoläre Lavage) als Standard erachtet und gefordert. Diese Formen der Probenentnahme bieten jedoch im Vergleich zum quantitativ untersuchten Trachealsekret keinen Vorteil im Hinblick auf das Therapieergebnis (Letalität, Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation) (Grad A).

Nicht-invasive Methoden

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

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

Serologie: Die Serologie spielt für die Akutdiagnostik keine Rolle. Für epidemiologische Fragestellungen können serologische Untersuchungen von Bedeutung sein. Die Bestimmung des

Candida-Antigens und -Antikörpers im Serum hat für die Diagnostik pulmonaler Candida-Infektionen keinen klinischen Stellenwert (Grad B).

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

Invasive Methoden

Ergusspunktat: Eine Thorakozentese ist bei großem Erguss mit Dyspnoe oder Verdacht auf Empyem indiziert (Grad C). Bei jedem punktionsfähigen Erguss sollte eine Punktion angestrebt werden, wenn keine andere Ursache erkennbar ist. Bei einem radiologisch oder sonographisch nachweisbaren Pleuraerguss kann die Punktion zur Differentialdiagnostik indiziert sein (z. B. Verdacht auf Neoplasie). Im Pleurapunktat werden bestimmt: pH, Eiweiß, Lactatdehydrogenase (LDH), Glucose, Zytologie. Bei einem Protein- oder LDH-Quotienten Serum/Pleuraerguss $> 0,6$ oder einer LDH im Erguss von > 200 U/l besteht ein Exsudat. Der Punktat-Ausstrich wird zusätzlich nach Gram und gegebenenfalls auf Mykobakterien untersucht. Außerdem müssen Kulturen angelegt werden (Grad C).

Tracheobronchialsekret: Die Kontamination durch kolonisierende Mikroorganismen wird bei intubierten Patienten gering gehalten durch initiale Absaugung des Sekrets im Tubus und danach tiefe Einführung eines neuen Katheters mit angeschlossenem Auf-

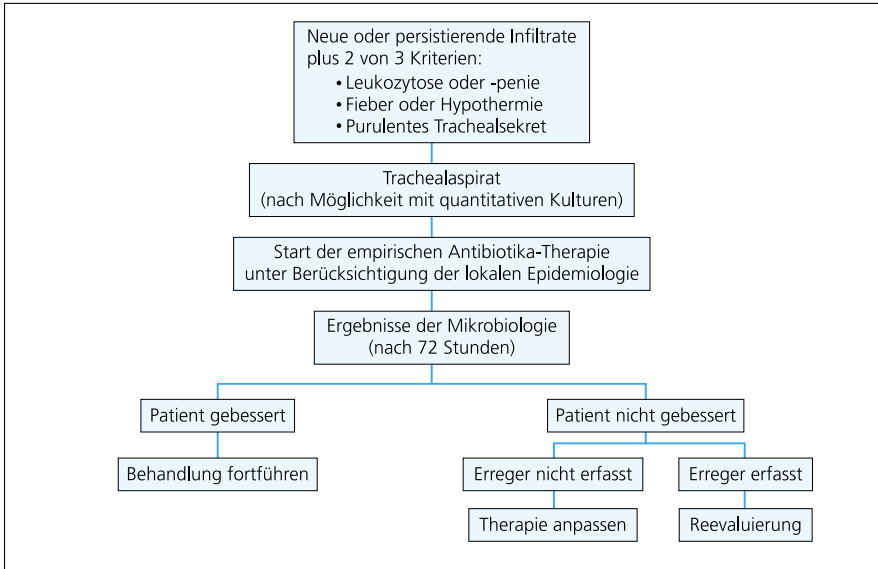


Abb. 1. Algorithmus der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie

fanggefäß (Grad C). Erst dann wird für diagnostische Zwecke abgesaugt. Eine vorherige Instillation von Kochsalz sollte nicht erfolgen.

Geschützte Bürste („protected specimen brush“, PSB): Die geschützte Bürste ist ein Doppellumen-Katheter, der an seinem distalen Ende mit einem Paraffin-Pfropf verschlossen ist. Die PSB wird bis vor das zu untersuchende Bronchialostium platziert, anschließend wird der innere Katheter in das Ostium vorgeschoben und die sterilisierte Bürste ausgefahren. Die Entfernung erfolgt in umgekehrter Reihenfolge. Das distale Ende der Bürste wird anschließend mit einer sterilisierten Schere abgeschnitten und dann in ein sterilisiertes Röhrchen mit 1 ml sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung eingebracht (Grad C). Der Einmalkatheter verursacht Kosten von etwa 30 €. Komplikationen (Blutungen) sind selten. Eine fortgesetzte Antibiotika-Therapie beeinträchtigt die Sensitivität dieser Methode stärker als bei der BAL.

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

1. der Zugang zum Lavage-Gebiet durch Katheterabsaugung gereinigt wurde,
2. keine Saugung durch den Arbeitskanal erfolgte und

3. Lokalanästhetika vermieden werden (sind in der entnommenen Probe wachstumshemmend).

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

Einen Algorithmus zum empfohlenen Vorgehen bei der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie zeigt Abbildung 1.

Antibiotika

Im Folgenden werden die Antibiotika genannt, die zur Behandlung der nosokomialen Pneumonie geeignet sind und die parenteral verabreicht werden können. Eine tabellarische Übersicht mit Handelsnamen und empfohlenen Dosierungen findet sich in Tabelle 3. Besonderheiten der Dosierung aufgrund pathologisch veränderter Arzneimittelelimination, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz, können im Internet unter der Adresse www.dosing.de abgefragt werden.

Aminopenicilline

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

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

Acylaminopenicilline

Substanzen: Piperacillin, Mezlocillin
Antibakterielles Spektrum: Die Acylaminopenicilline wirken im Vergleich zu Aminopenicillinen zusätzlich gegen Enterobakterien und Pseudomonas spp. (nur Piperacillin). Ampicillin-resistente Enterobakterien sind meist auch resistent gegen Piperacillin und Mezlocillin. In Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor sind sie auch gegen die Mehrzahl der Beta-Lactamase-produzierenden Stämme wirksam, nicht jedoch bei Piperacillin-resistenten Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp., Citrobacter freundii, Serratia spp. oder Providencia spp. Zur Verfügung stehen freie Kombinationen mit Sulbactam oder die fixe Kombination von Tazobactam mit Piperacillin.

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

Besonderheiten: Synergismus mit Aminoglykosiden (bei manchen Erregern).

Isoxazolylpenicilline

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

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

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

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

Tab. 4. Ergebnisse der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie aus dem Jahr 2001

Prozentualer Anteil empfindlicher und resistenter Stämme von fünf Enterobacteriaceae-Spezies, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (%-S = Prozentsatz sensibler Stämme; %-R = Prozentsatz resistenter Stämme; – = Konzentration nicht getestet)

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

^{a)}Die Endkonzentration von Tazobactam im Testansatz betrug konstant 4 mg/l

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

Besonderheiten: Bei nosokomialer Pneumonie ausschließlich in Kombination verwenden.

Cephalosporine

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

Cephalosporine der Gruppe 2

Substanzen: Cefuroxim, Cefotiam
Antibakterielles Spektrum: Strepto-

kokken, einschließlich Pneumokokken, Staphylokokken, Haemophilus influenzae und Moraxella catarrhalis sowie Klebsiellen, Proteus-Arten und Escherichia coli.

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

Cephalosporine der Gruppe 3

Substanzen:

Gruppe 3a: Cefotaxim, Ceftriaxon
Gruppe 3b: Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom

Antibakterielles Spektrum: Gegenüber Gruppe 2 verbesserte Aktivität im gramnegativen Bereich; Gruppe 3a hat keine ausreichende, Gruppe 3b eine gute zusätzliche Pseudomonas-Wirksamkeit.

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

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

Carbapeneme

Substanzen: Imipenem, Meropenem
Antibakterielles Spektrum: Beta-Lactam-Antibiotika mit hoher Beta-Lactamase-Stabilität und einer guten Wirksamkeit auf grampositive und gramnegative Bakterien (einschließlich Pseudomonas und z. T. Acinetobacter) sowie Anaerobier. Methicillin-resistente Staphylococcus aureus und Stenotrophomonas maltophilia weisen eine natürliche Resistenz auf.

Cave: Metallo-Beta-Lactamasen und rasche Resistenzentwicklung bei Pseudomonas aeruginosa.

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

Besonderheiten: Bei manchen Erregern Synergismus mit Aminoglykosiden.

Fluorchinolone

Einteilung nach Gruppen auf der Grundlage des Wirkungsspektrums,

Tab. 4. Fortsetzung

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

^{a)}Die Endkonzentration von Tazobactam im Testansatz betrug konstant 4 mg/l

der Pharmakokinetik und der Indikationen. Alle Vertreter besitzen eine gute Gewebepenetration und erreichen hohe intrazelluläre Spiegel. Aufgrund der hohen Bioverfügbarkeit ist bei leichten und mittelschweren Pneumonien eine orale Therapie bei geeigneten Patienten möglich.

Fluorchinolone der Gruppe 2

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

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

acin), zwei- bis dreimalige Dosierung, Überwiegend renale Elimination, daher Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

Fluorchinolone der Gruppe 3

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

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

Fluorchinolone der Gruppe 4

Substanzen: Moxifloxacin
Antibakterielles Spektrum: Im Vergleich zu Gruppe 3 weitere Wirkungsverstärkung gegenüber grampositiven Erregern und Aktivität gegen Anaerobi-

er. Gegenüber Pseudomonas spp. keine ausreichende Aktivität.

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

Fosfomycine

Substanz: Fosfomycin
Antibakterielles Spektrum: Staphylococcus aureus (z. T. auch Methicillin-resistente Stämme), Streptokokken, viele gramnegative Bakterien (häufiger resistent: Klebsiella, Enterobacter und Acinetobacter) und Anaerobier.

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

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

Glykopeptide

Substanzen: Vancomycin, Teicoplanin
Antibakterielles Spektrum: Wirksam gegen Staphylokokken (einschließlich Methicillin-resistenter Stämme), Streptokokken und anderen grampositiven Aerobiern, gegen gramnegative Erreger unwirksam.

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

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

Ansamycine

Substanz: Rifampicin
Antibakterielles Spektrum: Grampositive Bakterien (auch Methicillin-resistente Staphylokokken und Penicillin-resistente Pneumokokken), außerdem Haemophilus influenzae, Bacteroides,

Legionellen und Chlamydien, sowie Mykobakterien.

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

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

Lincosamide

Substanzen: Clindamycin

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

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

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

Aminoglykoside

Substanzen: Amikacin, Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin

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

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

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

Streptogramine

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

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

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

Besonderheiten: Gezielter Einsatz bei resistenten grampositiven Erregern.

Oxazolidinone

Substanz: Linezolid

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

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

Besonderheiten: Gezielter Einsatz bei Infektionen durch resistente grampositive Erreger.

Makrolide

Substanzen: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin

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

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

Therapie

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

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

- In der *Therapieoption I* (bis maximal 2 Punkte) stehen alternativ Cephalosporine der Gruppe 2/3a, Aminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor (BLI) sowie Fluorchinolone der Gruppe 3/4 als Monotherapie zur Verfügung.
- In der *Therapieoption II* (3 bis 5 Punkte) stehen Acylaminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor*, Cephalosporine der Gruppe 3b, Fluorchinolone der Gruppe 2/3 oder Carbapeneme als Monotherapie zur Verfügung.

Tab. 5. Kalkulierte Antibiotika-Therapie der nosokomialen Pneumonie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitor; DIC = Disseminierte intravasale Gerinnung, ANV = Akutes Nierenversagen; ALV = Akutes Leberversagen)

I (bis 2 Punkte)	II (3 bis 5 Punkte)	III (6 Punkte und mehr)
Aminopenicillin/BLI Cephalosporin 2/3a Fluorchinolone 3/4	Acylaminopenicillin/BLI Cephalosporin 3b Fluorchinolone 2/3 Carbapenem	Cephalosporin 3b Acylaminopenicillin/BLI Carbapenem
		+
		Fluorchinolone 2/3 oder Aminoglykosid
Risikofaktoren		Punkte
Alter > 65 Jahre		•
Strukturelle Lungenerkrankung		••
Antiinfektive Vorbehandlung		••
Late Onset (Erkrankung ab 5. Tag Krankenhausaufenthalt)		•••
Schwere respiratorische Insuffizienz mit oder ohne Beatmung (maschinell oder nicht-invasiv)		•••
Extrapulmonales Organversagen (Schock, DIC, ANV, ALV)		••••

- In der Therapieoption III (6 Punkte und mehr) ist grundsätzlich eine Kombinationstherapie erforderlich. Hier werden Cephalosporine der Gruppe 3b, Acylaminopenicilline in Kombination mit einem Beta-Lactamase-Inhibitor* oder Carbapeneme vorzugsweise mit einem Fluorchinolone der Gruppe 2/3 oder mit einem Aminoglykosid kombiniert.

Diese Therapieempfehlungen gelten ausschließlich für die kalkulierte Antibiotika-Therapie vor oder ohne Erregernachweis. Bei Nachweis von *Pseudomonas* spp. oder *Acinetobacter* spp. sollte abweichend von diesem Schema immer eine geeignete Kombinationstherapie durchgeführt werden. Traditionell sind Aminoglykoside die bevorzugten Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika. Die neue Option, Fluorchinolone als bevorzugte Kombinationspartner für Beta-Lactam-Antibiotika einzusetzen, ist durch pharmakokinetische Vorteile, eine geringere Toxizität und die fehlende Notwendigkeit von regelmäßigen Spiegelbestimmungen trotz höherer direkter Therapiekosten begründet. Im Gegensatz zur Therapieoption I müssen in den Therapieoptionen II und III alle Antibiotika parenteral und in hoher Do-

*Bei der Kombination Acylaminopenicillin plus Beta-Lactamase-Inhibitor sollte aufgrund der aktuellen Datenlage (nur die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam ist in der Indikation nosokomiale Pneumonie durch eine Vielzahl von klinischen Studien dokumentiert) in der Indikation nosokomiale Pneumonie die fixe Kombination von Piperacillin mit Tazobactam bevorzugt werden.

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

INN	Handelsname® (Beispiel)	Grad der Evidenz
Cefuroxim	Zinacef	A
Cefotiam	Spizef	C
Cefotaxim	Claforan	A
Ceftriaxon	Rocephin	A
Amoxicillin/Clavulansäure	Augmentan	B
Ampicillin/Sulbactam	Unacid	B
Mezlocillin	Baypen	C
Levofloxacin	Tavanic	A
Moxifloxacin	Avalox	C
Piperacillin/Tazobactam	Tazobac	A
Piperacillin/Sulbactam	Pipril + Combactam	B
Ceftazidim	Fortum	A
Cefepim	Maxipime	A
Ofloxacin	Tarivid	B
Ciprofloxacin	Ciprobay	A
Imipenem	Zienam	A
Meropenem	Meropenem	A
Ceftazidim + Fluorchinolone Gr. 2/3		C
Ceftazidim + Aminoglykosid		A
Cefepim + Fluorchinolone Gr. 2/3		C
Cefepim + Aminoglykosid		A
Piperacillin/Tazobactam + Fluorchinolone Gr. 2/3		C
Piperacillin/Tazobactam + Aminoglykosid		A
Piperacillin + Sulbactam + Fluorchinolone Gr. 2/3		C
Piperacillin + Sulbactam + Aminoglykosid		C
Imipenem + Fluorchinolone Gr. 2/3		C
Imipenem + Aminoglykosid		A
Meropenem + Fluorchinolone Gr. 2/3		C
Meropenem + Aminoglykosid		A

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

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.chemotherapie-journal.de

sierung appliziert werden, da weder die Empfehlung einer Sequenzialtherapie noch die einer Dosisreduktion in dieser Indikation durch Studien belegt sind.

Tabelle 6 gibt die Evidenzgrade der einzelnen Substanzen in der Therapieoption I und II, angelehnt an das Leitlinienmanual der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und der ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung „äzq“, an. Für die in der Therapieoption

III empfohlene Kombinationstherapie ist eine derartige Einteilung problematisch, da entsprechende Studien vor allem für Kombinationen eines Pseudomonas-wirksamen Beta-Lactam-Antibiotikums mit einem Fluorchinolon fehlen.

Die Therapiedauer sollte sich am Verlauf der klinischen Symptome orientieren. Bei klinischer Besserung (Entfieberung, Besserung des Allgemeinzustands und des pulmonalen Gasaustausches sowie extrapulmonaler Manifestationen) kann

die Therapie in der Therapieoption I mit oral applizierbaren Medikamenten fortgeführt werden (Sequenzialtherapie). Die Therapie kann 3 bis 5 Tage nach klinischer Besserung, in der Regel nach einer Gesamtdauer von höchstens 10 bis 14 Tagen beendet werden (Grad C). Dies gilt nicht bei Komplikationen (z. B. Abszess) und bei der Legionellose (Therapiedauer 3 Wochen).

Die PEG im Internet

<http://www.p-e-g.de/>

Resistenzdaten PEG – Neues aus den Arbeitsgemeinschaften –
Neueste Forschungsergebnisse

Die PEG-Empfehlungen im Internet

<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ>

Das Chemotherapie Journal im Internet

<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/CTJ>