

Infektionsdiagnostik in der Pneumologie

Teil 2: Nachweis von bakteriellen Mikroorganismen aus dem Tracheobronchialsystem: Infektion oder Kolonisation?

Diagnosis of Infections in Pneumology

Part II: Detection of Bacterial Microorganisms from the Tracheobronchial System: Infection or Colonisation?

Autoren

A. Strassburg¹, K. Dalhoff², I. Engelmann³, S. Ewig⁴, F. J. F. Herth⁵, J. Knobloch⁶, G. Rohde⁷, H. Sahly⁸, B. Schaaf⁹, C. Lange¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 11.1.2010

akzeptiert 12.1.2010

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1243917>
Pneumologie 2010; 64:
291–299 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.

Christoph Lange

Klinische Infektiologie,
Medizinische Klinik
Forschungszentrum Borstel
Parkallee 35
23845 Borstel
clange@fz-borstel.de

Zusammenfassung



Untere Atemwegsinfektionen gehören weltweit zu den häufigsten Erkrankungen und Todesursachen. Im klinischen Alltag, insbesondere bei der Betreuung schwer kranker Patienten, stellt die Unterscheidung zwischen einer tracheobronchialen Kolonisation von Mikroorganismen und einer behandlungsbedürftigen Infektion eine Herausforderung dar. Während die rasche Einleitung einer antibiotischen Therapie bei schwer kranken Patienten von entscheidender prognostischer Bedeutung ist, stellt der inadäquate Gebrauch von Antibiotika eine wichtige Ursache von Resistenzbildungen dar. Im ersten Teil der Arbeit wurden Methoden zur Infektionsdiagnostik bei tiefen Atemwegserkrankungen detailliert vorgestellt. Der hier vorliegende zweite Teil der Übersicht behandelt Methoden und Kriterien zur Unterscheidung von bakterieller Kolonisation und Infektion im Rahmen von tiefen Atemwegsinfektionen durch klinisch relevante Mikroorganismen.

Einleitung



Pneumonien sind die am häufigsten dokumentierten Infektionskrankheiten weltweit [1]. Im klinischen Alltag erfolgt die initiale Therapie von pulmonalen Infektionskrankheiten entweder kalkuliert oder gezielt entsprechend dem Nachweis von Mikroorganismen aus respiratorischen Sekreten oder Biopsien. Der alleinige Nachweis von Erregern aus dem Sputum oder aus dem Tracheobronchialsystem ist aber in aller Regel nicht ausreichend, um die Einleitung einer antibiotischen Therapie zu rechtfertigen. Die Abgrenzung einer mikrobiellen Kolonisation von einer therapiepflichtigen bronchopulmonalen Infektion ist klinisch oftmals sehr schwierig und stellt häufig eine Herausforderung für das ärztliche Handeln dar.

Abstract



Lower respiratory tract infections rank among the leading causes of morbidity and mortality worldwide. In clinical practice, especially in the care of severely ill patients, discrimination between tracheobronchial colonisation with potentially pathogenic microorganisms and infection is a common diagnostic challenge. While prompt antibiotic treatment is needed in critically ill patients with pneumonia, an inadequate use of antibiotics is the major cause for the emergence of drug-resistant microorganisms. The first part of this review provided a detailed overview of the currently available methods for the diagnosis of pulmonary infectious diseases. In the present second part of the manuscript, we focus upon methods and criteria for the differentiation between lower respiratory tract bacterial colonisation and lower respiratory tract infections, highlighting important pathogens.

Im ersten Teil dieses Übersichtsartikels wurden aktuelle Methoden zur Infektionsdiagnostik in der Pneumologie umfassend vorgestellt [2]. Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die Abgrenzung einer tracheobronchialen Kolonisation von einer bronchopulmonalen Infektion bei klinisch relevanten ausgewählten bakteriellen Mikroorganismen behandelt. Der dritte Teil handelt von Viren und Pilzen.

Staphylococcus aureus



Mikrobiologie

Staphylococcus aureus gehören zu den grampositiven und Katalase-positiven Haufenkokken und können neben der Koagulase eine Vielzahl unterschiedlicher Virulenzfaktoren exprimieren. Die Ausstattung mit Virulenzfaktoren variiert stark

zwischen individuellen *S. aureus* Klonen [3–5], sodass durch diese Spezies sehr diverse Krankheitsbilder verursacht werden können. *S. aureus* verfügt zusätzlich über ein breites Spektrum von Resistenzmechanismen gegenüber Antibiotika [6]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die durch ein mobiles genetisches Element (SCCmec) vermittelte Kreuzresistenz gegenüber allen derzeit auf dem Markt befindlichen β -Laktamantibiotika (Oxacillin- bzw. Methicillinresistenz).

Epidemiologie

S. aureus gehört zur normalen bakteriellen Flora der Haut sowie der Schleimhäute des Menschen. Der häufigste Ort der Besiedelung ist hierbei der Nasenvorhof [7]. Bezüglich der Trägerschaft von *S. aureus* lassen sich drei Typen unterscheiden. Etwa 20% der Bevölkerung sind dauerhaft Träger von *S. aureus*, ca. 60% sind intermittierende Träger und ca. 20% sind nie besiedelt [8,9]. Bei den dauerhaften Trägern von *S. aureus* finden sich typischerweise über lange Zeiträume identische Klone als Leitflora der besiedelten Areale, während bei den intermittierend *S. aureus* tragenden Personen häufig verschiedene Klone nachweisbar sind, welche zumeist Bestandteil einer gemischten Standortflora mit anderen bakteriellen Spezies als Leitflora sind [9]. Nachdem in Krankenhäusern seit einigen Jahren eine deutliche Zunahme von MRSA Isolaten beobachtet wurde, scheint in Deutschland mittlerweile ein Plateau erreicht zu sein [10]. In geringerem Maße wird auch im ambulanten Bereich eine Zunahme von MRSA beobachtet.

Als Pneumonieerreger ist *S. aureus* im Rahmen nosokomialer Pneumonien von großer Bedeutung. Bei ambulant erworbenen Pneumonien ist *S. aureus* von nachrangiger Bedeutung [11]. *S. aureus* wurde als Superinfektionserreger bei Influenza beschrieben [12].

Symptome und Klinik

Im Rahmen der akuten Exazerbation der COPD wird *S. aureus* gelegentlich identifiziert. Eine *S. aureus*-Pneumonie kann nach Aspiration der Nasen- und Rachenflora sowie nach hämatogener Streuung entstehen. Die Infektionswege sowie die genetische Diversität können zu sehr unterschiedlichen Manifestationsformen mit Lobärpneumonie, Bronchopneumonie, isolierten oder multiplen Lungenabszessen oder hämorrhagischer Pneumonie führen.

Diagnostik

S. aureus ist aerob auf nicht selektiven Nährböden leicht kultivierbar und kann im Rahmen der mikrobiologisch kulturellen Diagnostik aller Materialien identifiziert werden, sodass im Regelfall keine besondere Diagnostik erfolgen muss. Ein quantitativer oder mindestens semiquantitativer Nachweis ist für die Beurteilung der Bedeutung von *S. aureus* als Pneumonieerreger erforderlich. Bei Verdacht auf Infektion mit einem MRSA kann der molekularbiologische Nachweis (PCR) der SCCmec-Kassette zu einer schnelleren Diagnostik führen. In Abhängigkeit der verwendeten Systeme ist eine Testdurchführung in der Regel innerhalb weniger Stunden möglich [13]. Neuere Selektivnährmedien erlauben heute ebenfalls eine kulturelle Detektion von MRSA über Nacht, sodass in Abhängigkeit der Transportdauer zum Labor sowie dem Umgang bei Verdacht auf MRSA (präemptive Isolation) eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse für eine Entscheidung bezüglich der Nachweismethode durchgeführt werden sollte [13]. Bei Einsatz eines molekularbiologischen Verfahrens ist bei positivem Nachweis von MRSA zwingend eine Kultur mit Empfindlich-

keitstestung anzuschließen, da unterschiedliche Begleitresistenzen bei MRSA bestehen können und auch gegenüber neu eingeführten, gegen MRSA wirksamen Substanzen bereits Resistenzen aufgetreten sind [6,14,15].

Bei hämorrhagischer Pneumonie sollte bei Nachweis von *S. aureus* der molekularbiologische Nachweis der lukS/F-Gene erfolgen, welche für das mit diesem Krankheitsbild assoziierte Panton-Valentine-Leukozidin (PVL) kodieren, da es Hinweise darauf gibt, dass die Gabe von Anti-PVL enthaltenden IgG-Präparationen zu einem verbesserten klinischen Ergebnis führt [16].

Kriterien für Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Der Nachweis von *S. aureus* (auch von MRSA) in niedriger Keimlast in einer Mischflora des Nasen- und Rachenraumes weist in der Regel auf eine Kolonisation hin. Bei kulturellem Nachweis eines MRSA sollte der MRSA-Status erhoben und ggf. eine Dekolonisation versucht werden.

Für die Bewertung des Nachweises ist besonders auf die Qualitätskriterien für Materialien zur Pneumoniediagnostik zu achten [2]. Zur Beurteilung der Wertigkeit von *S. aureus* als potenziellem Erreger stellt die Keimlast eine Hilfe dar. Der Nachweis einer hohen Keimlast ($\geq 10^4$ Kolonie bildende Einheiten [KBE]/ml in der quantitativen Kultur oder reichlicher bis massenhafter Nachweis in der semiquantitativen Kultur) und das Fehlen anderer pathogener Bakterien stützen die Diagnose einer Infektion (● Tab. 1).

Fazit für die Praxis

Für die Unterscheidung zwischen Kolonisation und Infektion ist die Gewinnung qualitativ hochwertiger Untersuchungsmaterialien sowie eine quantitative oder zumindest semiquantitative Kultur hilfreich. Die zunehmende Bedeutung von MRSA erfordert die Untersuchung mit molekularbiologischen Methoden oder Selektivnährmedien zur beschleunigten Diagnostik.

Pseudomonas spp. und andere Non-Fermenter

▼ Mikrobiologie

Unter „Non-Fermentern“ werden bakterielle Erreger verstanden, die Kohlenhydrate nicht-fermentativ zur Energiegewinnung nutzen. Charakteristisch für diese ist ihr ubiquitäres Vorkommen sowie – als fakultative Pathogene – ihre Eigenschaft als opportunistische Erreger. In diesem Zusammenhang sind die wichtigsten Non-Fermenter *Pseudomonas aeruginosa*, andere *Pseudomonas* spp. (z. B. *P. fluorescens*, *P. putida* etc.), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp. und *Alcaligenes* spp.

Pseudomonas spp. sind anspruchslos und kommen ubiquitär vor, besonders in feuchter Umgebung. Sie weisen zahlreiche Toxine auf, haben in ihrer mukoiden Form eine antiphagozytäre Polysaccharid-Schleimschicht (Biofilmbildung) und eine Vielzahl von Virulenzmechanismen. Die Biofilmbildung begründet ihre besondere Bedeutung als Kolonisationserreger. *Pseudomonas* spp. weisen eine hohe natürliche und erworbene Resistenzrate auf [17]. Resistenzmechanismen sind überwiegend reduzierte Permeabilität und Efflux (besonders bei Fluorchinolonen), seltener bestehen eine Hyperproduktion von chromosomal kodierten Cephalosporinasen und plasmidischen β -Laktamasen [18]. *Acinetobacter* spp. überleben in der Krankenhausumgebung auf allen Flächen. Sie weisen ebenfalls eine hohe natürliche und

Tab. 1 Therapieindikation beim Nachweis ausgewählter bakterieller Mikroorganismen aus dem Tracheobronchialsystem.

Klare Therapieindikation	Keine Therapieindikation	Fragliche Therapieindikation
Staphylococcus aureus		
Nachweis aus tiefen Atemwegen		
<ol style="list-style-type: none"> kultureller Nachweis einer hohen Keimlast ($\geq 10^4$ KBE/ml in der quantitativen Kultur oder reichlicher bis massenhafter Nachweis in der semiquantitativen Kultur) klinische Zeichen einer Infektion (inkl. pathologischer Bildgebung) das Fehlen anderer pathogener Bakterien stützt die Diagnose einer Infektion 	<ol style="list-style-type: none"> niedrige Keimlast keine Zeichen einer Infektion gleichzeitiger kultureller Nachweis anderer Spezies aus der Besiedelungsflora des Nasen- und Rachenraumes 	<ol style="list-style-type: none"> hohe Keimlast keine Zeichen einer Infektion und kein neu aufgetretenes Infiltrat in der Bildgebung <p>Bei gleichzeitigem kulturellen Nachweis mehrerer potenziell pathogener Mikroorganismen sollte, wenn eine antibiotische Therapie erwogen wird, diese gegen alle der isolierten Mikroorganismen gerichtet sein.</p>
Staphylococcus aureus		
Nachweis aus der Nasen- und Rachenflora		
positiver MRSA-Status	transiente Kolonisation durch MSSA (isolierter Nachweis dieser oder anderer Spezies aus der Besiedelungsflora des Nasen- und Rachenraumes als Leitflora)	Bei Nachweis einer chronischen Besiedelung mit MSSA (rezidivierender Nachweis oder <i>S. aureus</i> als Leitflora) kann bei hospitalisierten Patienten eine Dekolonisation möglicherweise die Pneumonierate durch <i>S. aureus</i> senken [84].
Non-Fermenter (insb. Pseudomonas aeruginosa)		
<ol style="list-style-type: none"> kultureller Nachweis mit einer Keimzahl oberhalb des Trennwertes ($\geq 10^5$ bzw. $\geq 10^4$ KBE/mL) in quantitativer Kultur neue Atemwegssymptome bzw. Zunahme und neu aufgetretenes Infiltrat in der Bildgebung 	<ol style="list-style-type: none"> kultureller Nachweis von Non-Fermenter aus respiratorischen Materialien keine Symptome bzw. keine Änderung bereits vorliegender Symptome kein neues Infiltrat in der Bildgebung 	<ol style="list-style-type: none"> zweimaliger unabhängiger kultureller Nachweis von Non-Fermenter aus respiratorischen Materialien neue Atemwegssymptome bzw. Zunahme, jedoch kein neu aufgetretenes Infiltrat in der Bildgebung
Enterobacteriaceae		
<ol style="list-style-type: none"> kultureller Nachweis neue Atemwegssymptome bzw. Zunahme und neu aufgetretenes Infiltrat in der Bildgebung 	<ol style="list-style-type: none"> kultureller Nachweis ohne entsprechende Symptome kein neu aufgetretenes Infiltrat in der Bildgebung 	<ol style="list-style-type: none"> wiederholter mono- bzw. multikultureller Nachweis von Enterobacteriaceae aus respiratorischen Materialien neue Atemwegssymptome bzw. Zunahme, jedoch keine neu aufgetretenen Infiltrate in der Bildgebung
Nicht tuberkulöse Mykobakterien		
<ol style="list-style-type: none"> Plausibilität der klinischen Situation für eine NTM-Infektion Kompatibilität bildgebender Verfahren Ausschluss anderer Erkrankungen wiederholter kultureller Nachweis aus Sputum/Bronchialsekret oder Lungengewebe, oft pathogene NTM: <ul style="list-style-type: none"> <i>M. avium</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. celatum</i> 	<ol style="list-style-type: none"> Nicht-Erfüllen der ATS-Kriterien kultureller Nachweis von i. d. R. nicht pathogenen NTM: <ul style="list-style-type: none"> <i>M. gordonae</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. gastri</i> <i>M. terrae</i> spricht eher für eine Kontamination/Kolonisation als für eine Infektion (cave: Krankheitsfälle sind beschrieben) 	<ol style="list-style-type: none"> wiederholter kultureller Nachweis eines humanpathogenen NTM ohne radiologisches Korrelat im HR-CT NTM mit variabler klinischer Relevanz: <ul style="list-style-type: none"> <i>M. immunogenum</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szlugai</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. genavense</i>

erworbene Resistenzrate auf. Resistenzen werden unter einem Selektionsdruck über unterschiedliche β -Laktamasen sowie Permeabilitätsveränderungen rasch ausgebildet [18, 19]. *Stenotrophomonas maltophilia* weisen eine hohe Rate an Multi-resistenz auf. β -Laktamasen zerstören alle β -Laktame inklusive Carbapeneme. Nicht selten wird eine Diskrepanz zwischen *in-vitro*-Ergebnis und *in-vivo*-Wirksamkeit beobachtet. Der Erreger wächst typischerweise langsam, weist eine hohe Mutationsrate auf und entwickelt rasch Resistenzen unter Therapie [20]. *Burkholderia cepacia* weist sehr ähnliche Eigenschaften auf. Typischerweise besteht allerdings keine Carbapenem-Resistenz.

Epidemiologie

Bronchopulmonale *Pseudomonas*-Infektionen außerhalb des Krankenhauses werden am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener COPD (meist FEV1 < 50% des Solls) und wiederholter antimikrobieller Therapie in der Vergangenheit angetroffen [21–23]. Darüber hinaus kolonisieren sie das Tracheobronchialsystem von Patienten mit Bronchiektasen (mit und ohne COPD) sowie zystischer Fibrose und unterhalten dabei chronisch-rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien. *Pseudomonas spp.* sind häufige Erreger der nosokomialen (Beatmungs-)Pneumonie (mit und ohne Sepsis) [24–26]. Nur ausnahmsweise sind sie auch Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie. So wurde in einer

jüngst publizierten Arbeit der CAPNETZ-Gruppe *P. aeruginosa* unter 5130 Patienten in 0,4% identifiziert (bzw. 1,8% der Patienten mit respiratorischen Materialien zur Untersuchung) [27].

Acinetobacter spp. und *Stenotrophomonas maltophilia* haben sich zu wichtigen Erregern der nosokomialen (Beatmungs-)Pneumonie entwickelt [25,28]. Im Rahmen der akuten Exazerbation der COPD spielen sie eine untergeordnete Rolle. *Acinetobacter spp.* sind als Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie in fernöstlichen Ländern beschrieben [29].

Burkholderia cepacia ist (zusammen mit *P. aeruginosa*) ein führender Erreger bei Patienten mit zystischer Fibrose [30].

Unter der Bedingung einer invasiven Beatmung gibt es eine Sequenz von tracheobronchialer Kolonisation und Infektion. Eine antimikrobielle Therapie begünstigt dabei die Selektion von nosokomialen Erregern mit nachfolgender Ausbildung einer Pneumonie, insbesondere durch Non-Fermenter [31,32].

Symptome und Klinik

Spezifische Symptome für eine bronchopulmonale Infektion durch Non-Fermenter gibt es nicht. Allerdings verläuft die nosokomiale (Beatmungs-)Pneumonie durch *Pseudomonas spp.* gehäuft abszedierend [33].

Diagnostik

Die Diagnose der nosokomialen (Beatmungs-)Pneumonie ist schwierig. Sie beruht auf einer Kombination aus klinischen, radiologischen und laborchemischen Kriterien (neu aufgetretenes Infiltrat, Fieber oder Hypothermie, Leukozytose oder Leukopenie, eitriges Tracheobronchialsekret) sowie quantitativer Kultur des Tracheobronchialsekrets oder der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF). Dabei gelten Keimzahlen $\geq 10^5$ bzw. $\geq 10^4$ KBE/mL als guter Hinweis für das Vorliegen einer Beatmungs-Pneumonie [34]. Allerdings handelt es sich um ein prinzipiell tentatives diagnostisches Konzept, das erst im Verlauf validiert wird; ein „Goldstandard“ ist weder im Rahmen der Validierung diagnostischer Konzepte noch für die klinische Praxis verfügbar [35]. Auch hohe Keimzahlen können noch bei einer bronchialen Kolonisation/Infektion ohne Pneumonie gefunden werden [36,37] (● Abb. 1).

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Eine alleinige Kolonisation des Tracheobronchialsystems ist anzunehmen, wenn 1) zu mindestens zwei verschiedenen zusammenhängenden Zeitpunkten Non-Fermenter aus respiratorischen Materialien angezüchtet werden können; 2) keine Symptome oder zumindest keine Änderung der Symptome einer chronischen Atemwegserkrankung vorliegen (Husten, Auswurf, Farbe des Auswurfs, Ausmaß der Dyspnoe); 3) kein Infiltrat in der Röntgen-Thoraxaufnahme vorliegt. Liegen Atemwegssymptome vor bzw. nehmen diese zu, besteht aber kein neu aufgetretenes Infiltrat in der Röntgen-Thoraxaufnahme, handelt es sich um eine bronchiale Infektion (je nach Vorerkrankung Bronchitis oder akute Exazerbation der COPD). Die Diagnose einer Pneumonie beruht auf den oben ausgeführten Kriterien inklusive neu aufgetretener Infiltrate im Röntgen-Thorax. Symptome einer systemischen Infektion (schwere Sepsis oder septischer Schock) treten ausschließlich im Rahmen einer Pneumonie auf (● Tab. 1).

Eine antimikrobielle Therapie ist immer indiziert bei akuter schwerer Exazerbation sowie Pneumonie durch Non-Fermenter. Allerdings ist die ätiologische Bedeutung von *Pseudomonas spp.* (und auch *Stenotrophomonas maltophilia*) im Rahmen von bron-

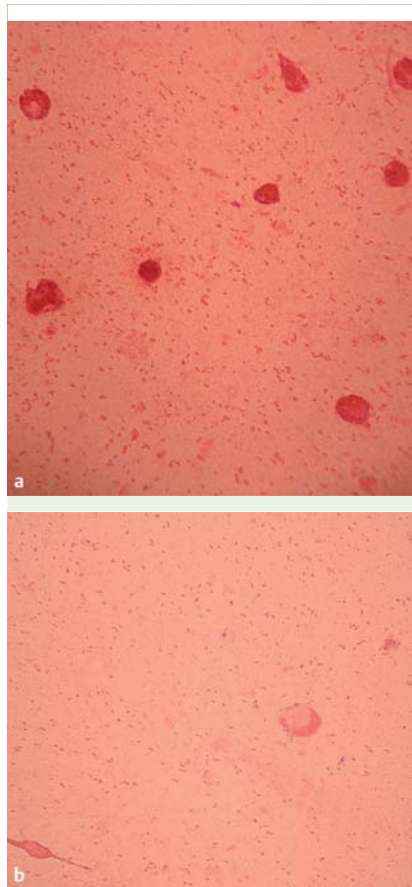


Abb. 1 a Massenhaft gramnegative Stäbchen und leukozytäre Infiltration im mikroskopischen Direktpräparat und Gramfärbung des Trachealsekrets eines Patienten mit Beatmungspneumonie. Klinisch sind neue Atemwegssymptome und Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme aufgetreten. Die Kultur ergab den Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* (Vergrößerung $\times 1000$).

b Gramfärbung des Trachealsekrets eines beatmeten Patienten ohne Atemwegssymptome bzw. neu aufgetretenes Infiltrat in der Röntgen-Thoraxaufnahme. Die niedrige leukozytäre Infiltration unterstützt die klinische Einschätzung einer mukosalen Kolonisation der im Präparat zahlreich darstellbaren gramnegativen Stäbchen. Die Kultur ergab den Nachweis von *Enterobacter cloacae* (Vergrößerung $\times 1000$).

chialen Infektionen unklar [38]. Eine Kolonisation wird in der Regel nicht behandelt. Ausnahmen können Patienten mit Bronchiektasen bzw. chronisch-rezidivierenden *Pseudomonas*-Exazerbationen darstellen [39].

Fazit für die Praxis

Pseudomonas spp. sowie andere Non-Fermenter sind wichtige opportunistische Erreger von Atemwegsinfektionen und Pneumonien. Insbesondere *Pseudomonas spp.* kolonisieren die Atemwege und unterhalten chronisch-rezidivierende Infektionen. Nosokomiale (Beatmungs-)Pneumonien durch Non-Fermenter stellen eine schwere akute Komplikation mit hoher Letalität dar. Die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion bzw. bronchialer Infektion und Pneumonie folgt klinischen und mikrobiologischen sowie radiologischen Kriterien und ist manchmal nicht eindeutig zu treffen. Hier kann erst der Verlauf unter antimikrobieller Therapie Klarheit schaffen. Bei der Behandlung der Non-Fermenter-Infektionen muss die hohe Prävalenz von Resistenzen bzw. Multiresistenzen beachtet werden. Bei schweren Infektionen mit einem Risiko einer Infektion durch *Pseudomonas spp.* sollte initial stets eine Kombinationstherapie erfolgen. Aufgrund der z. T. schnellen Resistenzentwicklung von *Pseudomonaden* unter Therapie sollten zum Ausschluss einer Resistenzentstehung bei schweren Infektionen Folgekulturen gewonnen werden.

Enterobacteriaceae



Mikrobiologie

Angehörige der Familie der *Enterobacteriaceae* sind gramnegative, fakultativ anaerobe, zum Teil bekapselte und teilweise bewegliche Stäbchen-Bakterien, die in der Natur ubiquitär vorkommen. Ihr natürliches Habitat bei Mensch und warmblütigen Tieren ist der Darm [40]. Diese Familie umfasst ca. 30 Gattungen und mehr als 100 Spezies, die mehrheitlich keine bzw. seltene Infektionserreger des Menschen sind. Nur wenige Gattungen gelten für den Menschen als obligat pathogen (z. B. *Salmonella*, *Shigella* und *Yersinia*) [41] bzw. als fakultativ pathogene Erreger.

Epidemiologie

Obwohl *Enterobacteriaceae* Infektionen sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich verursachen, betreffen Infektionen durch Vertreter dieser Bakteriengruppe typischerweise hospitalisierte, abwehrgeschwächte Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen.

Der Anteil von *Enterobacteriaceae* als Verursacher der ambulant erworbenen Pneumonie variiert je nach Studie und Lokalisation [42]. Nach aktuellen CAPNETZ-Daten beträgt die Prävalenz von *Enterobacteriaceae* bei der CAP in Deutschland 1,3% der Erreger, bezogen auf alle Patienten, und 5,5%, bezogen auf die aus respiratorischen Materialien [27].

Mit Prävalenzen von ca. 40% bilden *Enterobacteriaceae* zahlenmäßig die größte Gruppe der Verursacher nosokomialer Infektionen [43–46]. Ergebnisse des deutschen Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS), des European Surveillance of ICU-acquired infections (EPIC) und des amerikanischen National Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) zeigen, dass *Escherichia coli* innerhalb der *Enterobacteriaceae* mit einer Prävalenz von ca. 12% den häufigsten Erreger von nosokomialen Pneumonien darstellt, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae* und *Enterobacter spp.*, die zwischen 8–10% aller nosokomialen Pneumonien bedingen. *Proteus spp.*, *Serratia marcescens* und *Citrobacter spp.* sind mit Prävalenzen von bis zu 4% als Erreger von nosokomialen Pneumonien vertreten [45–47].

Bei COPD muss mit *Enterobacteriaceae* vermehrt in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gerechnet werden, ihre klinische und pathogenetische Relevanz ist allerdings nicht geklärt [48].

Symptome und Klinik

Die durch *Enterobacteriaceae* verursachte nosokomiale Pneumonie tritt i. d. R. frühestens vier Tage nach Hospitalisation im Sinne einer „late-onset“-Pneumonie mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Leukozytose und purulentem Sputum auf. Da diesen klinischen Symptomen auch eine nicht infektiöse Genese zu Grunde liegen kann, führt die alleinige Berücksichtigung klinischer Symptome bei der Diagnostik der Pneumonien in 20%–30% der Fälle zu Fehldiagnosen und zu ineffektiven Therapie-regimen [49, 50]. Demgegenüber wird die Rolle invasiver Verfahren zur Diagnose der Pneumonie kontrovers diskutiert, wenngleich verschiedene Untersuchungen die wichtige Rolle von bronchoskopisch und nicht-bronchoskopisch gewonnenen Materialien in der mikroskopischen und kulturellen Diagnostik der Pneumonie belegen [51–53].

Diagnostik

Die Kultur und Resistenzüberprüfung zur Korrektur und Anpassung der kalkuliert begonnenen antibiotischen Therapie insbesondere bei schwer verlaufenden Infektionen gilt als diagnostischer Goldstandard.

Bei respiratorischen Materialien ist wie bei *P. aeruginosa* und Non-Fermentern darauf zu achten, dass sehr strenge Kriterien an die Qualität des Materials angelegt werden müssen.

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Der Nachweis von Enterobakterien aus dem Respirationstrakt allein lässt keine Rückschlüsse auf den kausalen Zusammenhang mit einer Pneumonie zu, da zum einen *Enterobacteriaceae* den Nasen-Rachenraum vieler Patienten mit schweren Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Malignomen und Alkoholismus asymptomatisch besiedeln [54], und zum anderen es bei den meisten Patienten rasch nach Einweisung in das Krankenhaus zu einer i. d. R. symptomfreien Kolonisation des Nasen-Rachen-Raumes mit *Enterobacteriaceae* kommt [55, 56]. Auch die tiefen Atemwege sind wenige Stunden nach Intubation bakteriell kolonisiert [57]. Ein hoher Magen-pH scheint diese Kolonisation zu begünstigen. Bei der Etablierung der Pneumonie spielt die Mikroaspiration der den oberen Respirationstrakt kolonisierenden Stämme eine wichtige Rolle [49, 56, 58].

Die Einschätzung der Relevanz des Nachweises von *Enterobacteriaceae* aus dem Naso-Tracheo-Bronchialraum und damit auch der Therapieindikation ist nur im Zusammenhang mit klinischen Symptomen und den Ergebnissen der (semi)quantitativen Kulturen möglich (siehe Ausführungen zu Non-Fermentern) (► Tab. 1).

Fazit für die Praxis

Der Nachweis von *Enterobacteriaceae* in respiratorischen Materialien muss auf seine klinische Relevanz überprüft werden. Unter der Annahme, dass Enterobakterien aus dem oberen Respirationstrakt erworben werden, besteht der Stellenwert des frühen Bakteriennachweises und der Empfindlichkeitstestung gegenüber Antiinfektiva bei Patienten ohne Infektionssymptomen darin, im Falle der späteren Entstehung einer Pneumonie eine auf die nachgewiesenen Stämme angepasste Antibiotikatherapie rasch und kalkuliert einleiten zu können [59].

Nicht tuberkulöse Mykobakterien (NTM)



Mikrobiologie

Mykobakterien sind aerobe, unbewegliche, nicht sporenbildende, stäbchenförmige Bakterien mit relativ langsamer Teilungsrate [60, 61]. Aufgrund typischer Färbeeigenschaften, die im Zusammenhang mit einer dicken, mykolsäurehaltigen Zellwand bestehen, werden die Mitglieder der Familie *Mycobacteriaceae* auch als „säurefeste Stäbchen“ bezeichnet. Neben den Bakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-(MTB-)Komplexes (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*) und *M. leprae*, deren Isolation aus humanen Biomaterialien immer Krankheitswert besitzen, sind aktuell mehr als 109 nicht tuberkulöse Mykobakterien-Spezies beschrieben, bei denen die Differenzierung zwischen einer Kolonisation, Infektion oder gar Kontamination der Proben in der Praxis häufig Schwierigkeiten bereitet [62–64]. Außer *M. ulcerans* und *M. marinum*, die Hautinfektionen verursachen, können wahrscheinlich alle anderen humanpathogenen Arten pulmonale Infektionen bedingen (► Tab. 1).

Epidemiologie

Im Gegensatz zu den Vertretern des MTB-Komplexes besitzen NTM eine weite natürliche Verbreitung in Böden und Gewässern. Die Übertragung von Mensch zu Mensch erscheint für NTM sehr unwahrscheinlich [64]. Natürliche (Boden, Gewässer) und künstliche (z. B. Leitungswasser, Schwimmbäder oder Aquarien) Reservoirs gelten als Quelle für die inhalative, gastroenterale oder transkutane Aufnahme der NTM, welche für die meist sporadisch auftretenden Erkrankungsfälle verantwortlich sind. Wenn mehrere Personen mit einer Infektionsquelle in Kontakt kommen (z. B. kontaminierte Duschköpfe im Krankenhaus), können auch „Infektionscluster“ beobachtet werden [65].

Über die Epidemiologie der NTM ist viel weniger bekannt als über die der Tuberkulose. Angaben zur Inzidenz der Erkrankungen durch NTM schwanken zwischen 0,6/100 000 in Irland, 0,8–2/100 000 in England, 2,1/100 000 in den USA und 3,9/100 000 in Australien [66]. Im Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel wurden im Jahr 2005 1359 Bakterien des MTB-Komplex und 1013 NTM aus biologischen Proben isoliert. Allein 301 Isolate betrafen *M. gordonae*, dem in der Regel keine humanpathogene Relevanz zukommt. In den USA gehören inzwischen $\frac{3}{4}$ aller mykobakteriellen Isolate zu den NTM [64].

Symptome und Klinik

Pulmonale Infektionen werden durch Inhalation von NTM-haltigen Tröpfchen in Aerosolen erworben. Das Auftreten von Erkrankungen durch NTM wird durch strukturelle und funktionelle Läsionen, wie Bronchiektasen (z. B. bei zystischer Fibrose und COPD), bestehenden Hohlraumbildungen, Ziliendykinesien, Kyphoskoliosen, Mitralklappenprolaps oder unterdrücktem Hustenreiz (Lady Windermere Syndrom) begünstigt [67, 68]. Einige genetische Faktoren, z. B. Dysregulationen in der Interleukin-12/Interferon-gamma Achse, bestimmte HLA-Haplotypen oder Polymorphismen im Vitamin-D-Rezeptor, wurden mit dem Auftreten pulmonaler NTM-Infektionen assoziiert [69].

Die häufigste Erkrankungsmanifestation pulmonaler Infektionen mit NTM ist eine chronische lokalisierte Infektion [70]. Klinische Symptome sind uncharakteristisch. Radiologisch können Infektionen durch einzelne Arten der NTM nicht unterschieden werden und auch nicht von der Lungentuberkulose differenziert werden.

Formal wird eine (Oberlappen-betonte) fibro-kavitäre Verlaufsform von einer (Unterlappen-betonten) nodulär-bronchiektatischen abgegrenzt. Daneben werden auch solitäre Herdbefunde, Lappenpneumonien und feinnoduläre Beherdungen mit Milchglasverschattungen („hot-tub lung“ bei *M. avium*) beschrieben [71, 72]. Es können auch einzig mediastinale Lymphadenopathien bestehen.

Serologische Verfahren zur Identifizierung von NTM-Infektionen existieren nicht. Im Tuberkulin-Hauttest reagieren Patienten mit NTM-Infektionen oftmals positiv. Die neuen Interferon- γ release assays erlauben eine bessere Differenzierung von Infektionen mit NTM gegenüber Patienten mit einer Tuberkulose, da die verwendeten Antigene für die *ex-vivo*-Immunistimulation in den Assays nur von wenigen NTM (*M. szulgai*, *M. kansasii* und *M. marinum*) produziert werden [73].

Für einige Arten existieren Amplifikationsmethoden spezifischer Nukleinsäuresequenzen. Mit modernen DNA-Streifentests können 30 verschiedene Mykobakterienspezies differenziert werden. Durch Sequenzierung des Gens der mykobakteriellen ribosomalen 16-S-RNA lassen sich auch unbekannte oder nicht kultivierbare Spezies identifizieren [72].

Diagnostik

Der kulturelle Nachweis von NTM gilt als diagnostischer Goldstandard der Speziesidentifikation.

Kriterien für die Unterscheidung von Kolonisation und Infektion

Im Gegensatz zur Tuberkulose gilt der einmalige Nachweis von NTM aus bronchopulmonalen Materialien nicht als beweisend für eine Erkrankung [74]. In der **Tab. 1** sind einige häufig isolierte NTM-Spezies und deren klinischer Stellenwert aufgeführt. In der Praxis hat sich die Leitlinie der American Thoracic Society zur Diagnose von NTM-Infektionen durchgesetzt [65]. Sie beruht auf vier Kriterien (**Tab. 1**):

1. Klinische Situation mit einer NTM-Infektion vereinbar
2. Ergebnisse bildgebender Verfahren mit einer NTM-Infektion vereinbar
3. Ausschluss anderer Erkrankungen
4. Wiederholter Nachweis eines NTM in Sputum bzw. Bronchialsekret oder in Lungengewebe

In der Praxis gelingt die Sicherung der Diagnose oftmals nur durch Verlaufsuntersuchungen mittels Computertomografie [75].

Fazit für die Praxis

Für die Diagnose einer therapiepflichtigen NTM-Infektion haben sich in der Praxis die Empfehlungen der ATS durchgesetzt. Diese sind aber im Einzelfall für eine Therapieentscheidung nicht ausreichend, sodass vor der Einleitung der komplexen und mit hoher Toxizität belasteten antimykobakteriellen Kombinationstherapie ein im Umgang mit mykobakteriellen Infektionen erfahrener Arzt konsultiert werden sollte.

Mikrobielle Kolonisation und das Infektionsrisiko nach Implantation endobronchialer Stents

In der interventionellen Bronchologie stehen heute mannigfache Stenttypen zur Verfügung. Diese haben sich als hoch effektive Therapie im Management von malignen Atemwegsstenosen bewährt [76]. Überblickt man die Indikationslage, zeigt sich jedoch, dass die Mehrzahl der Stents bei malignen Grunderkrankungen eingesetzt werden und hier vornehmlich in einer palliativen Therapieindikation. Insofern liegen nur wenige systemische Untersuchungen zum Stellenwert einer bakteriellen Kolonisation von Atemwegsstenosen vor. In größeren Übersichtsarbeiten wird in Abhängigkeit des verwandten Stents von bis zu 50% sog. Mukostasen berichtet. Eigentliche Pneumonien durch den Stent sind bisher auch in Kasuistiken nicht beschrieben, sodass die Mukostase hier als Hauptkomplikation angesehen wird [76]. Dies ist durch die mechanische Alteration sicher nachvollziehbar, so kommt es sowohl bei der Anwendung von beschichteten Stents wie auch bei Silikon-Stents zur Überschichtung der normalen Bronchialschleimhaut mit Mucus, wodurch der Sekrettransport erschwert wird. Aus eigenen Erfahrungen kennt jeder invasive Bronchologe, dass Stent-Träger gelegentlich auch durch ihren Foetor als solche erkannt werden können. Gelegentlich wünschen Patienten eine Stententfernung aufgrund entsprechender Geruchsbelästigung. Insofern muss eine mikrobielle Kolonisation der Stents unterstellt werden (**Abb. 2**). Der Ablauf der mikrobiellen Kolonisation von beschichteten Stents ist noch unerforscht. Möglicherweise verläuft die Besiedelung von Stents mit Mikroorganismen ähnlich wie bei den Beatmungstuben. Hier existieren Arbeiten, die sowohl in der konventionellen als auch in der elektronen-

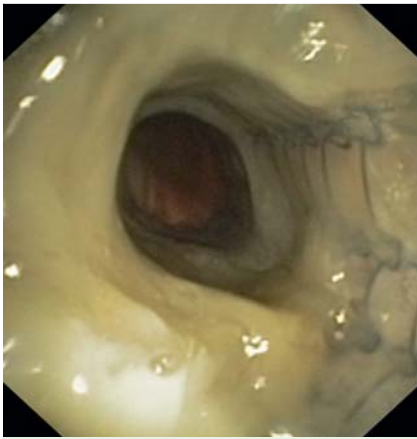


Abb. 2 Stenteinlage bei einem 67-jährigen Patienten mit zentralem Plattenepithelkarzinom der Lunge und Einbruch des Tumors in die Trachea.

Trotz mechanischer und thermischer Rekanalisation bestand aufgrund der Tracheakompression die Indikation zur Implantation eines selbstexpandierenden Metallstents (Ultraflex 18–6 beschichtet der Fa. Boston Scientific). Gegen Ende der thorakalen Radiatio bestand ein zunehmender *Foetor ex ore* bei ausgeprägtem Biofilm im Stent, radiologisch zeigten sich keine pneumonischen Infiltrate. Die Beläge ließen sich nur teilweise abspülen, sodass der Stent gewechselt werden musste. In der mikrobiologischen Kultur des Biofilms wuchsen Bakterien der physiologischen Rachenflora und reichlich *Streptococcus anginosus* (Gruppe F).

mikroskopischen Aufarbeitung von Trachealtuben zeigen, dass die verwendeten Beschichtungen der Tuben doch deutliche Unebenheiten aufweisen, die als ideale Nisthilfen für Bakterien dienen können [77].

So konnte in einer systemischen Arbeit von Comhaire und Lamy gezeigt werden, dass alle Patienten spätestens ab dem 9. Tag eine Kolonisation der Beatmungstuben aufwiesen, die entweder partiell (16%) oder komplett mit einer amorphen Bakterienmatrix überzogen waren, die auch das Lumen der Endobronchialtuben erreicht hatten [78].

Da diese Daten bisher nur für die endobronchialen Tuben publiziert wurden, kann aufgrund der Ähnlichkeit der verwandten Materialien Ähnliches für Stents nur vermutet werden. Elektronenmikroskopische Bilder von Stentbeschichtungen zeigen eine deutliche Unregelmäßigkeit der Materialoberflächen (L. Freitag, Essen, pers. Mitteilung). Durch die mechanische Behinderung des bronchialen Sekretabflusses stellt der Stent an sich eine Ursache für eine vermehrte Sekretbildung dar. Auch diese Erkenntnis stammt aus Untersuchungen von Patienten mit trachealer Intubation [79].

In der wegweisenden Arbeit zu diesem Thema wiesen Noppen et al. erstmalig mikrobielle Kolonisationen der unteren Atemwege im Zusammenhang mit Stent-Implantation nach [80]. In dieser Studie wurde unmittelbar vor sowie 3–4 Wochen nach Stent-Implantation ein geschützter Bürstenabstrich der Atemwege durchgeführt. 14 Patienten wurden eingeschlossen, ein cut-off Level von $> 10^2$ KBE/ml als diagnostisch für eine Atemwegskolonisation angesehen. Bei 5 Patienten war bereits vor Stent-Implantation eine bakterielle Kolonisation nachweisbar. Drei bis vier Wochen nach Implantation gelang der Nachweis einer Kolonisation bei 11 Patienten, hiervon wiesen 7 Patienten eine Neubesiedelung auf. In 6 der 11 Fälle waren potenziell pathologische Keime nachweisbar, hierunter 4-mal *Pseudomonas aeruginosa*, 3-mal *Staphylococcus aureus*, 1-mal *Streptococcus pneumoniae* und 1-mal *Klebsiella spp.* Keiner der Patienten wies klinische Zeichen einer manifesten Infektion auf. Keiner der Patienten hatte zwischen den Probenahmen Antibiotika erhalten. Die Patienten wurden

nur unterschiedlichen individuell angepassten Inhalationsregimen unterzogen.

Neuere Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, ob diese Kolonisation zu einer vermehrten Granulationsbildung an den Stenden führt. Auch diese exophytischen Granulationsformationen sind eine in der interventionellen Bronchoskopie bekannte Komplikation nach Stenteinlage. Sie tritt je nach Stenttyp ebenfalls bis zu 50% auf [76], letztendlich besteht ätiologische Unklarheit. So wird die mechanische Alteration durch das Bewegen des Stents bei Atemmanövern diskutiert, es wird aber auch eine überschießende Granulationsbildung als Reaktion auf die Mikrobesiedlung diskutiert.

Reza Nouraei et al. [81] untersuchten, ob die Ausbildung von Granulationsgewebe mit einer Kolonisation verknüpft ist. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen des Behandlungsplans eine passagere Stenteinlage bei trachealen Stenosen erfolgte. Die Patienten erhielten einen beschichteten Metallstent und Stents, die entfernt werden konnten, wurden systematisch mikrobiologisch analysiert. Insgesamt wurden 31 Stents bei 26 Patienten entfernt, im Mittel waren die Stents 3 Monate im Trachealsystem implantiert gewesen. Bei allen Stents konnte in der mikrobiologischen Aufarbeitung eine Kolonisation mit Bakterien nachgewiesen werden (26% der Stents waren mit *Staphylococcus aureus*, 35% der Stents mit *Pseudomonas aeruginosa* kolonisiert).

Vergleicht man nun Kolonisation und aufgetretene Granulationen, zeigt sich, dass ein signifikanter Zusammenhang mit der Stärke der Entwicklung von Granulationen und dem kolonisierenden Keimspektrum besteht. So konnten bei Patienten, die eine Kolonisation mit Keimen der Mundflora aufwiesen, keine signifikant überschießenden Granulationen gesehen werden. Gelang jedoch der Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*, zeigte sich signifikant häufiger überschießendes Granulationsgewebe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden von Beobachtungen aus Deutschland unterstützt [82], wo nach Einlage eines Montgomery T-Stents der Nachweis von Pseudomonaden oder von Staphylokokken mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Granulationsgewebe verbunden war.

Schließlich sprechen auch Tier-experimentelle Daten dafür, dass das Auftreten von Granulationen stark von dem Nachweis pathogener Keime abhängt [83].

Fazit für die Praxis

Nach der endobronchialen oder endotrachealen Implantation werden die Oberflächen aller Stents durch Mikroorganismen kolonisiert. Etwa 30%–40% der Stents werden dabei von primär pathogenen Mikroorganismen besiedelt. Nachweise einer dadurch initiierten Infektion sind allerdings nicht bekannt. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen der Besiedelung mit pathogenen Keimen und der Ausbildung von Granulationsgewebe um den Stent.

Hier bedarf es weiterer Untersuchungen, um festzustellen, ob Interventionen (z.B. die prophylaktische Inhalation von Antibiotika) Einfluss auf die überschießende Bildung von Granulationsgewebe haben können.

Zusammenfassung

- ▶ Ein alleiniger kultureller Keimnachweis auch von Antibiotika-resistenten Bakterien aus respiratorischen Sekreten reicht meist nicht aus, um eine behandlungsbedürftige Infektion von einer Kolonisation zu unterscheiden.
- ▶ Im Graubereich zwischen bakteriellen Kolonisationen und klinisch relevanten Infektionen fehlen klare Behandlungsrichtlinien.
- ▶ Die Verdachtsdiagnose einer behandlungsbedürftigen Infektion muss sich immer aus der Zusammenschau von Klinik, Bildgebung und Mikrobiologie ergeben.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- 1 Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel
- 2 Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 3 Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover; aktuelle Adresse: Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Université de la Méditerranée, Marseille, France
- 4 Thoraxzentrum Ruhrgebiet, Kliniken für Pneumologie und Infektiologie, EVK Herne und Augusta-Kranken-Anstalt Bochum
- 5 Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Pneumologie und Beatmungsmedizin
- 6 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- 7 Medizinische Klinik III, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Bochum
- 8 Institut für Infektionsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, und IPM-Biotech, Labor Lademannbogen, Hamburg
- 9 Medizinische Klinik Nord, Pneumologie und Infektiologie, Klinikum Dortmund, Dortmund

Literatur

- 1 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757
- 2 Strassburg A, Rupp J, Herth FJ et al. Infection diagnostics in pneumology. Part 1. Survey and methods. *Pneumologie* 2008; 62: 730–743
- 3 Becker K, Friedrich AW, Lubritz G et al. Prevalence of genes encoding pyrogenic toxin superantigens and exfoliative toxins among strains of *Staphylococcus aureus* isolated from blood and nasal specimens. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1434–1439
- 4 von Eiff C, Friedrich AW, Peters G et al. Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 157–162
- 5 Becker K, Friedrich AW, Peters G et al. Systematic survey on the prevalence of genes coding for staphylococcal enterotoxins SEIM, SEIO, and SEIN. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48: 488–495
- 6 Gold HS, Pillai SK. Antistaphylococcal agents. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 99–131
- 7 Williams RE. Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriol Rev* 1963; 27: 56–71
- 8 Kluytmans JA, Wertheim HF. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection* 2005; 33: 3–8
- 9 Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. What determines nasal carriage of *Staphylococcus aureus*? *Trends Microbiol* 2001; 9: 605–610
- 10 Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Infektiologie Freiburg*. Gernap 2008 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. *Antiinfectives Intelligence*, Rheinbach 2008; 1: 0–149

- 11 Welte T, Kohnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 127–135
- 12 Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121: 258–264
- 13 Struelens MJ, Hawkey PM, French GL et al. Laboratory tools and strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* screening, surveillance and typing: state of the art and unmet needs. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 112–119
- 14 Tenover FC, Sinner SW, Segal RE et al. Characterisation of a *Staphylococcus aureus* strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 564–568
- 15 Locke JB, Hilgers M, Shaw KJ. Mutations in ribosomal protein L3 are associated with oxazolidinone resistance in staphylococci of clinical origin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5275–5278
- 16 Morgan MS. Diagnosis and treatment of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated staphylococcal pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 289–296
- 17 Mesaros N, Nordmann P, Plesiat P et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 560–578
- 18 Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 2–8
- 19 Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 1271–1281
- 20 Tsioupras S, Pittet D, Carmeli Y et al. Clinical implications of *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole: a study of 69 patients at 2 university hospitals. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 651–656
- 21 Soler N, Torres A, Ewig S et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498–1505
- 22 Lode H, Allewelt M, Balk S et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection* 2007; 35: 143–149
- 23 Eller J, Ede A, Schaberg T et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548
- 24 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531–539
- 25 Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 24–31
- 26 Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care* 2008; 23: 18–26
- 27 Baum H von, Welte T, Marre R, Suttrop N. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2009; Epub ahead of print
- 28 Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866–869
- 29 Chen MZ, Hsueh PR, Lee LN et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001; 120: 1072–1077
- 30 Govan JR, Brown AR, Jones AM. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis lung infection. *Future Microbiol* 2007; 2: 153–164
- 31 Agodi A, Barchitta M, Cipresso R et al. *Pseudomonas aeruginosa* carriage, colonization, and infection in ICU patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1155–1161
- 32 Ewig S, Torres A, El-Ebiary M et al. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 188–198
- 33 Winer-Muram HT, Jennings SG, Wunderink RG et al. Ventilator-associated *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: radiographic findings. *Radiology* 1995; 195: 247–252
- 34 Fabregas N, Ewig S, Torres A et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54: 867–873

- 35 Torres A, Fabregas N, Ewig S. Sampling methods for ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiological references. *Crit Care Med* 2000; 28: 2799–2804
- 36 Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 433–435
- 37 Ewig S, Torres A. Flexible bronchoscopy in nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 2001; 22: 263–279, viii
- 38 Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 853–860
- 39 Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 10–21
- 40 Farmer JJ III, Boatwright KD, Janda JM. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds. *Manuals of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington D.C.: ASM Press, 2007: 649–669
- 41 Brenner DJ, Farmer JJ III. Introduction to the family Enterobacteriaceae. In: Brenner DJ, Krieg NR, Staley JT, Garrity GM, eds. *Bergey's manual of Systematic Bacteriology, The Proteobacteria, part B The Gamma-proteobacteria*. 2nd ed. New York: Springer, 2005: 587–850
- 42 File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001
- 43 Harbarth S, Ruef C, Francioli P et al. Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience. Swiss-Noso Network. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1521–1528
- 44 Geffers C, Zuschneid I, Sohr D et al. Microbiological isolates associated with nosocomial infections in intensive care units: data of 274 intensive care units participating in the German Nosocomial Infections Surveillance System (KISS). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 15–19
- 45 Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 848–854
- 46 Kohlenberg A, Schwab F, Geffers C et al. Time-trends for Gram-negative and multidrug-resistant Gram-positive bacteria associated with nosocomial infections in German intensive care units between 2000 and 2005. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 93–96
- 47 Suetens C, Morales I, Savey A et al. European surveillance of ICU-acquired infections (HELICS-ICU): methods and main results. *J Hosp Infect* 2007; 65 (Suppl 2): 171–173
- 48 Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–2365
- 49 Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867–903
- 50 Wunderink RG. Clinical criteria in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 2): 191S–194S
- 51 Grossman RF, Fein A. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. Executive summary. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 2): 177S–181S
- 52 Rello J, Paiva JA, Baraibar J et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120: 955–970
- 53 Ramirez P, Valencia M, Torres A. Bronchoalveolar lavage to diagnose respiratory infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 525–533
- 54 Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR et al. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1224–1227
- 55 Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. Emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med* 1969; 281: 1137–1140
- 56 LaForce FM. Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. *Am J Med* 1981; 70: 664–669
- 57 Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701–706
- 58 Bonten MJ, Gaillard CA, de Leeuw PW et al. Role of colonization of the upper intestinal tract in the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 309–319
- 59 Rello J, Gallego M, Mariscal D et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196–200
- 60 Wagner D, Young LS. Nontuberculous mycobacterial infections: a clinical review. *Infection* 2004; 32: 257–270
- 61 Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1–10
- 62 Garcia Garcia JM, Palacios Gutierrez JJ, Sanchez Antuna AA. Respiratory infections caused by environmental mycobacteria. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 206–219
- 63 Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 623–632, vii
- 64 Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 323–334
- 65 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416
- 66 Henry MT, Inamdar L, O'Riordan D et al. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23: 741–746
- 67 Dhillon SS, Watanakunakorn C. Lady Windermere syndrome: middle lobe bronchiectasis and *Mycobacterium avium* complex infection due to voluntary cough suppression. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 572–575
- 68 Dailoux M, Abalain ML, Laurain C et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 1211–1215
- 69 Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1322–1333
- 70 Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1–10
- 71 Ellis SM. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection. *Eur Radiol* 2004; 14 (Suppl 3): E34–E42
- 72 Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653–1672
- 73 Kalsdorf B, Strassburg A, Greinert U et al. Clinical features and diagnosis of tuberculosis. *Pneumologie* 2008; 62: 284–294
- 74 Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* 2009; 14: 12–26
- 75 Olivier KN, Weber DJ, Lee JH et al. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 835–840
- 76 Ernst A, Simoff M, Ost D et al. Prospective risk-adjusted morbidity and mortality outcome analysis after therapeutic bronchoscopic procedures: results of a multi-institutional outcomes database. *Chest* 2008; 134: 514–519
- 77 Sottile FD, Marrie TJ, Prough DS et al. Nosocomial pulmonary infection: possible etiologic significance of bacterial adhesion to endotracheal tubes. *Crit Care Med* 1986; 14: 265–270
- 78 Comhaire A, Lamy M. Contamination rate of sterilized ventilators in an ICU. *Crit Care Med* 1981; 9: 546–548
- 79 Levine SA, Niederman MS. The impact of tracheal intubation on host defenses and risks for nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12: 523–543
- 80 Noppen M, Pierard D, Meysman M et al. Bacterial colonization of central airways after stenting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 672–677
- 81 Nouraei SA, Petrou MA, Randhawa PS et al. Bacterial colonization of airway stents: a promoter of granulation tissue formation following laryngotracheal reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1086–1090
- 82 Schmal F, Fegeler W, Terpe HJ et al. Bacteria and granulation tissue associated with Montgomery T-tubes. *Laryngoscope* 2003; 113: 1394–1400
- 83 Sasaki CT, Horiuchi M, Koss N. Tracheostomy-related subglottic stenosis: bacteriologic pathogenesis. *Laryngoscope* 1979; 89: 857–865
- 84 van Rijen M, Bonten M, Wenzel R et al. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006216