

» Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Empfehlungen zur Diagnostik der nosokomialen Pneumonie

Zusammenfassung: Die klinischen Kriterien für das Vorliegen einer nosokomialen Pneumonie sind nur begrenzt sensitiv und spezifisch. Die Diagnostik der nosokomialen Pneumonie hat daher zum Ziel, das Vorliegen einer Pneumonie zu belegen und ursächliche Erreger zu identifizieren. Dabei ist die Identifikation des Erregers beim individuellen Patienten genauso wichtig wie die Erstellung lokaler Erreger- und Resistenzspektren. Zur Gewinnung von Sekreten des tiefen Respirationstraktes stehen nichtinvasive und invasive diagnostische Methoden zur Verfügung. Zumindest die mikrobiologische Basisdiagnostik sollte im Krankenhaus selbst durchgeführt werden. Die Technik der quantitativen Kultur von Sekreten des tiefen Respirationstraktes gewährleistet unabhängig von der eingesetzten Methode eine höhere Spezifität. Die nosokomiale Pneumonie des spontan atmenden Patienten kann in der Regel mittels klinischen und nichtinvasiven Methoden ausreichend valide diagnostiziert werden. Die nosokomiale Beatmungspneumonie hingegen bedarf zumindest in Krankenhäusern der Maximalversorgung einer Untersuchung durch die quantitative Kulturtechnik. Obwohl invasiv-bronchoskopische Techniken (besonders die geschützte Bürste PSB) tendenziell eine etwas bessere Spezifität aufweisen, sind sie hinsichtlich wichtiger klinischer Endpunkte dem quantitativ aufgearbeiteten Tracheobronchialsekret nicht überlegen. Als diagnostischer Grundansatz wird daher das quantitativ aufgearbeitete Tracheobronchialsekret empfohlen. Es sollte jedoch für spezielle Indikationen sowie die Abklärung von Therapieversagern mindestens eine bronchoskopische Technik etabliert sein. Auch nichtbronchoskopische Techniken der Gewinnung einer bronchoalveolären Lavage (z. B. „mini-BAL“) können in speziellen Indikationen hilfreich sein. Die Ergebnisse der quantitativen Kulturen sind in jedem Fall im Zusammenhang mit der klinischen Situation des Patienten zu interpretieren. Dabei ist insbesondere die Vortest-Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pneumonie zu berücksichtigen. Alle diagnostischen Ansätze erfordern eine intensive und enge Zusammenarbeit von Klinikern und Mikrobiologen. Regelmäßige Qualitätskontrollen sowie Aufstellungen des Erreger- und Sensibilitätspektrums sind dabei unerlässlich.

Einleitung

Die nosokomiale Pneumonie stellt unverändert ein drängendes Problem im klinischen Alltag dar. Sie ist die zweithäufigste

S. Ewig¹, K. Dalhoff², J. Lorenz³, H. Mauch⁴, T. Schaberg⁵, D. Ukena⁶, T. Welte⁷, H. Wilkens⁸, Ch. Witt⁹

¹ Bonn (federführend)

² Lübeck

³ Lüdenscheid

⁴ Berlin

⁵ Rotenburg

⁶ Homburg

⁷ Magdeburg

⁸ Homburg

⁹ Berlin

im Krankenhaus erworbene Infektion und die häufigste Infektion auf der Intensivstation. Die Inzidenz beträgt ca. 5–10 von 1000 stationär behandelten Patienten. Sie ist altersabhängig und beträgt bei Patienten < 35 Jahre 5/1000 stationär behandelten Patienten, bei > 65jährigen Patienten 15/1000. Die Inzidenz steigt mit der Dauer des stationären Aufenthaltes und ist am höchsten bei maschinell beatmeten Patienten. Auf der Intensivstation beträgt die Inzidenz 1/1000 Patiententage, bei beatmeten Patienten 5–35/1000 Beatmungstage (entsprechend 1–3 % pro Beatmungstag) [1–3]. Insgesamt entwickeln ca. 10–30% der beatmeten Patienten eine nosokomiale Beatmungspneumonie [4–6]. Das höchste Risiko, eine nosokomiale Pneumonie zu entwickeln, haben Patienten mit allgemein schweren Grunderkrankungen (d. h. solche mit stark eingeschränkter Prognose), Bewußtseinstrübungen, kardiopulmonalen Grunderkrankungen sowie postoperative Patienten nach thorako-abdominalen Eingriffen [1]. In Deutschland wird die jährliche absolute Inzidenz auf etwa 120 000 nosokomiale Pneumonien geschätzt [7].

Die Letalität der nosokomialen Pneumonie unter Beatmung beträgt 30–50%. Sie dürfte für nosokomiale Pneumonien des spontan atmenden Patienten geringer sein. Auch wenn die Frage der Übersterblichkeit durch die Pneumonie („attributable mortality“) kontrovers diskutiert wird [8–10], hat die Mehrheit der Autoren eine Exzeß-Letalität der nosokomialen Beatmungspneumonie von ca. 30% gefunden [8,11,12]. In jüngster Zeit hat sich eine wichtige Differenzierung abgezeichnet: Für die früh auftretende nosokomiale Beatmungspneumonie („early onset pneumonia“; Entstehung bis zum 4. Tag nach Intubation) besteht offenbar keine Exzeß-Letalität, wohl aber für die spät auftretende („late onset pneumonia“; Entstehung ab dem 5. Tag nach Intubation) [13]. Es bestehen Hinweise dafür, daß eine inadäquate (d. h. in Spektrum, Dosierung oder Applikationsart nicht korrekte) antimikrobielle Therapie zur Selektion von schwierig zu behandelnden Keimen (*Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. u. a.) führt, die ihrerseits als Infektionserreger mit einer hohen Letalität belastet sind [14]. Insofern ist wahrscheinlich ein Teil der Inzidenz und der Exzeß-Letalität der „late onset“-Pneumonie iatrogen durch eine inadäquate antimikrobielle Therapie mitbedingt. Diese inadäquate antimikrobielle Therapie ist wiederum zum großen Teil auf ungenügende Standards in der Diagnostik der nosokomialen Pneumonie zurückzuführen. Andererseits, und dies verschärft die Problemlage erheblich, ist die Prognose zumindest der schweren nosokomialen Pneumonie vom rechtzeitigen Beginn einer adäquaten antimikrobiellen Therapie abhängig [15,16]. Eine inadäquate als auch eine verzögerte antimikrobielle Therapie sind somit

beide für den Patienten bedrohliche Faktoren. Schließlich verlängert die nosokomiale Pneumonie die stationäre Aufenthaltsdauer und verursacht dadurch sowie durch die notwendige Diagnostik und Therapie erhebliche Mehrkosten [8,10].

Es besteht daher ein dringlicher Bedarf an einer leistungsfähigen und kostengünstigen Prävention, Diagnostik und antimikrobiellen Therapie der nosokomialen Pneumonie. In den letzten beiden Jahrzehnten sind zur Entwicklung entsprechender diagnostischer Techniken intensive Anstrengungen durch eine Vielzahl von Arbeitsgruppen unternommen worden. Die Schere zwischen vielfach anzutreffender Praxis und aktuellem Wissensstand ist dabei wahrscheinlich kontinuierlich größer geworden. Trotz oder gerade aufgrund vieler unverändert ungelöster einzelner Aspekte erscheint es daher erforderlich, einen Grundkonsens über die aktuellen Standards in der Diagnostik nosokomialer Pneumonien zu formulieren.

Die nachfolgenden Empfehlungen gehen schließlich von der Überzeugung aus, daß die Vielzahl der verfügbaren diagnostischen Methoden die Etablierung von effektiven und gleichzeitig kostengünstigen Strategien zur Diagnostik nosokomialer Pneumonien für jedes Krankenhaus bzw. jede Intensivstation entsprechend den jeweiligen Gegebenheiten bzw. Bedürfnissen eröffnet. Die Empfehlungen wollen dazu Anregungen geben und gleichzeitig das kritische Bewußtsein für Möglichkeiten und Grenzen der verschiedenen Methoden schärfen helfen.

Definitionen

Pneumonien werden als nosokomial klassifiziert, wenn sie später als 48 h nach einer stationären Aufnahme auftreten und nicht auf eine vor dem stationären Aufenthalt erfolgte Infektion zurückzuführen sind. Die meisten Untersuchungen zur nosokomialen Pneumonie schließen schwergradig immunsupprimierte Patienten (schwere Neutropenie [$< 1,0 \times 10^9/L$ Neutrophile], humorale Immundefekte, Zustand nach Transplantation, HIV-Infektion) aus, da für diese Patienten gesonderte Regeln gelten. Auch diese Empfehlungen beziehen sich ausschließlich auf nicht schwergradig immunsupprimierte Patienten. Grundsätzlich müssen aufgrund wichtiger Unterschiede hinsichtlich klinischer Symptomatik, Erregerspektrum, Diagnostik und Therapie nosokomiale Pneumonien des spontan atmenden und des intubierten und beatmeten Patienten („nosokomiale Beatmungspneumonien“) gesondert betrachtet werden. Man unterscheidet die bereits angesprochene früh einsetzende („early onset“) von der spät einsetzenden („late onset“) Pneumonie. Während bei ersterer noch ambulant erworbene Keime und leicht therapierbare Gram-negative Erreger (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* sowie *Escherichia coli*, die „KES-(Klebsiella/Enterobacter/Serratia)“ Gruppe und *Proteus spp.*) überwiegen, finden sich bei letzterer meist komplizierte, ggf. auch multiresistente Erreger (resistente *Staphylococcus aureus*-Stämme (MRSA), *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas spp.*, *Burkholderia spp.*, *Acinetobacter spp.*) [17,18].

Diagnostische Basiskriterien

Unter Basiskriterien werden klinische und radiologische Kriterien verstanden, die die Verdachtsdiagnose einer nosokomialen Pneumonie begründen und ihren Schweregrad bestimmen.

Klinische Zeichen

Klinische Kriterien für die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie umfassen: neue oder zunehmende pulmonale Infiltrate im Röntgen-Thoraxbild, Fieber über 38°C (oder Hypothermie unter 36°C), Leukozytose $\geq 12 \times 10^9/L$ (oder Leukopenie $< 4 \times 10^9/L$) oder eitriges Tracheobronchialsekret [19].

Zahlreiche Studien zeigen, daß diese klinischen Zeichen zumindest bei beatmeten Patienten nur eine begrenzte Sensitivität und Spezifität aufweisen [20–24]. Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle:

- Fieber (oder Hyperthermie) und Leukozytose (oder Leukopenie) sind bei Schwerkranken häufig, jedoch als Indikator für eine Infektion des Patienten unzuverlässig. Diese Zeichen können nicht zwischen pulmonalen und nichtpulmonalen Infektionen differenzieren. Differentialdiagnostisch sind bei Vorliegen von Fieber und pulmonalen Infiltraten folgende nichtpneumonische Infektionen am häufigsten: Sinusitis, Katheterinfektionen und Harnwegsinfektionen [25]
- Purulentes Sputum ist ein häufiger Befund bei Patienten auf der Intensivstation, vor allem dann, wenn sie beatmet sind. Es kommt zu einer Granulozyteneinwanderung in den Tracheobronchialbaum (Bronchitis). Das purulente Sputum ist jedoch kein spezifischer Marker für eine Infektion des Lungenparenchyms (Pneumonie).

Die genannten Untersuchungen berücksichtigen jedoch nicht den Schweregrad des klinischen Pneumoniebildes bzw. den klinischen Verdachtsgrad. Scores, die versucht haben, entsprechend den Schweregrad mitzuberücksichtigen, haben eine beachtliche Sensitivität und Spezifität (z.B. nach Pugin 72% bzw. 85% [26]), sind jedoch in ihrer Komplexität für die Routine kaum geeignet.

Röntgendiagnostik

Röntgen-Thoraxaufnahme

Die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie beruht wesentlich auf dem Nachweis eines neuen und persistierenden Infiltrates im Röntgen-Thoraxbild. Das Kriterium „persistierend“ meint nicht eine bestimmte Anzahl von seriellen Röntgen-Thoraxaufnahmen, sondern impliziert vielmehr, daß flüchtige Infiltrate (z.B. durch Atelektasen) ein differentialdiagnostisches Ausschlußkriterium für eine nosokomiale Pneumonie darstellen.

Bei klinischem Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie sollte ein Röntgen-Thoraxbild in Hartstrahltechnik in zwei Ebenen angefertigt werden, möglichst im Stehen. Bei beatmeten Patienten muß die Diagnostik zunächst auf eine Liegendaufnahme beschränkt bleiben. Dabei ist darauf zu achten, daß möglichst keine Kabel, Katheter, Schläuche etc. auf dem

Thorax des Patienten liegenbleiben, da diese die ohnehin eingeschränkte Beurteilbarkeit der Liegendaufnahme weiter beeinträchtigen.

Typische radiologische Zeichen einer nosokomialen Pneumonie umfassen: 1) alveoläre Verschattungen; 2) Verschattungen entlang der Hauptbronchien; 3) Veränderungen der Silhouette angrenzender mediastinaler Strukturen oder des Hemidiaphragmas; 4) positives Pneumobronchogramm; 5) Verschattungen an den Interlobärspalten; 6) Kavitationen [27,28]. In aufrechter oder halbsitzender Position sind am häufigsten die medialen und posterioren basalen, in liegender Position die abhängigen Lungensegmente (S1, 2, 6, 8–10) betroffen [21]. Zeichen einer Pneumonie in der Röntgen-Thoraxaufnahme können (gemessen an autoptischen Befunden) eine Sensitivität von bis 80% erreichen, sind jedoch meist wenig spezifisch [28,29]. Neu aufgetretene pulmonale Verschattungen sind häufig nichtpneumonischer Natur. Differentialdiagnostisch können zugrunde liegen: 1) Atelektasen (häufigste Differentialdiagnose); 2) Pleuraerguß (auslaufend mit homogener Verschattung); 3) Lungenödem; 4) intrapulmonale Hämorrhagien; 5) Lungeninfarkt; 6) Aspiration; 7) ARDS; 8) medikamentös bedingte Alveolitiden (selten).

Zur Verlaufskontrolle der gesicherten nosokomialen Pneumonie ist die Röntgen-Thoraxdiagnostik gut geeignet.

Sonographie des Thorax

In der Diagnostik von Pleuraergüssen, ihrer Quantifizierung, Lokalisation und Steuerung einer Punktion ist die Sonographie sehr hilfreich. Die Sonographie wird insbesondere bei unklaren Verschattungen als erste differentialdiagnostische Maßnahme (zum Ausschluß eines Pleuraergusses) empfohlen.

Computertomographie des Thorax

Die Durchführung einer thorakalen CT (ggf. in hochauflösender Technik) trägt zu einer sensitiveren sowie topographisch besseren Diagnostik bei. Regionen, die mittels konventioneller frontaler Röntgen-Thoraxaufnahme durch Überlagerungen schwierig zu beurteilen sind, lassen sich in der CT gut darstellen. Eine Kavitation ist durch die CT schon sehr früh darstellbar, ebenso ein Lungenabszeß. Die CT erlaubt in vielen Fällen eine differentialdiagnostische Abgrenzung zum Lungeninfarkt oder zur Lungenembolie. Die Diagnostik pleuraler Prozesse ist wesentlich erleichtert [30].

Die Durchführung einer thorakalen Computertomographie wird bei allen unklaren Verschattungen empfohlen, die (ggf. trotz Therapie nach Verdachtsdiagnose) mit einer klinischen Verschlechterung des Patienten einhergehen. Keinesfalls darf jedoch durch den Transport eine Gefährdung des Patienten hingenommen werden.

Schweregradbestimmung

Kriterien für eine schwere nosokomiale Pneumonie sind noch nicht validiert. Entsprechend einem Vorschlag der Empfehlungen der American Thoracic Society zur Diagnostik, Therapie und Prävention der nosokomialen Pneumonie [31] ergeben sich folgende Schweregradkriterien:

Tab. 1 Kriterien für eine schwergradige nosokomiale Pneumonie.

Aufnahme auf einer Intensivstation
Respiratorische Insuffizienz, definiert als die Notwendigkeit eines $F_{iO_2} > 35$ zur Aufrechterhaltung einer arteriellen Sauerstoffsättigung von $> 90\%$ oder als Notwendigkeit der maschinellen Beatmung
Rasche Ausbreitung von Infiltraten im Röntgen-Thoraxbild, multilobäre oder einschmelzende Infiltrate
Vorliegen einer schweren Sepsis mit arterieller Hypotonie und/oder Dysfunktion von Endorganen:
– systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder diastolischer Blutdruck < 60 mmHg
– Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren > 4 h
– Urinausscheidung < 20 ml/h oder Gesamturausscheidung < 80 ml in 4 h (in Abwesenheit anderer Erklärungen hierfür)
– Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit
– Septischer Schock

Demnach liegt eine schwergradige nosokomiale Pneumonie bei Patienten vor, die entweder eine schwere respiratorische Insuffizienz und/oder eine hämodynamische Instabilität aufweisen. Die Ausdehnung der Infiltrate im Röntgen-Thoraxbild stellt ein drittes Kriterium dar. Alle Patienten mit schwergradiger nosokomialer Pneumonie sollten auf der Intensivstation behandelt werden.

Mikrobiologie

Präanalytik

Zeitpunkt der Untersuchung

Wenn möglich, sollte die Probengewinnung vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie erfolgen. Falls bereits (häufigster Fall) eine antimikrobielle Therapie besteht, sollte diese 72 h vor der Probengewinnung nicht umgestellt worden sein. Dies wird von einigen Autoren als wichtigste Voraussetzung zur Wahrung der Sensitivität zumindest der invasiven Untersuchungen angesehen [32]. Der Vorteil eines sog. „antibiotischen Fensters“ (Pause der antimikrobiellen Therapie 24 h vor Probengewinnung) ist nicht gesichert, kann bei stabilen Patienten jedoch erwogen werden. Auf keinen Fall sollte eine Gefährdung des Patienten durch ein solches Fenster in Kauf genommen werden.

Probengewinnung

Sputum: Zur Sputumgewinnung müssen die Patienten sorgfältig eingewiesen werden. Es sollte nur makroskopisch eitriges Sputum eingesandt werden.

Blutkulturen: Zwei Blutkulturen (möglichst im Fieberanstieg, aber ggf. auch unabhängig von der aktuellen Körpertemperatur des Patienten) abnehmen. Über den optimalen Zeitpunkt für die Abnahme der Blutkulturen liegen keine gesicherten Daten vor.

Tracheobronchialsekret: Um die Kontamination durch Kolonisationskeime möglichst gering zu halten, ist folgendes Vorgehen erforderlich: 1. zuerst Absaugung des lokalen Sekrets aus dem Tubus, anschließend 2. tiefe Einführung eines neuen Katheters mit angeschlossenem Auffanggefäß und dann erst

Absaugung einstellen. Keine vorherige Instillation von Kochsalz! [33].

Geschützte Bürste (PSB): Hinsichtlich der Technik sei auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie sowie auf die Hinweise bei Ewig et al. verwiesen [34,35].

Bronchoalveoläre Lavage (BAL): Hinsichtlich der Technik siehe Hinweise zur geschützten Bürste.

Mini-bronchoalveoläre Lavage (BAL) über Ballard-Katheter: Prinzip: Doppelkatheter mit stumpfer pilzförmiger Rundung am Ende des inneren Katheters. Nach „blinder“ Insertion über Tubus Vorführung des Katheters bis auf Segmentostieniveau. Ausfahren des inneren Katheters und somit atraumatische Wedge-Positionierung auf Subsegmentostieniveau. Anschließend Lavage mit z.B. 30 ml NaCl. Zusätzliche Hinweise bei Ewig et al. [35].

Transport

Lagerungs- und Transportzeiten der Materialien für die mikrobiologische Untersuchung von zwei Stunden sollten nicht überschritten werden. Bei längeren Lagerungszeiten verschieben sich die quantitativen Verhältnisse von pathogenen Keimen und nichtpathogenen Mundflora-Keimen.

Empfehlungen zur Vor-Ort-Diagnostik

Zumindest in größeren Krankenhäusern sollte eine mikrobiologische Abteilung vorhanden sein. Dies ist nicht überall gegeben. Ein kostenneutraler Ausweg aus der vielerorts anzutreffenden mikrobiologischen Unterversorgung besteht darin, im jeweiligen Notfall-Labor kleinerer Krankenhäuser eine mikrobiologische Minimaldiagnostik im Notfalldienst einzuführen. Die Minimaldiagnostik umfaßt eine Gram-Färbung sowie die Verarbeitung von Materialien und die erste orientierende Ablesung von Kulturen. Die weitere differenzierte Beurteilung, Verarbeitung mit Identifizierung und Sensitivitätstestung kann dann in Spezialinstituten erfolgen.

Schnelldiagnostik

Ein Sputum sollte mikroskopisch > 25 Granulozyten und < 10 Plattenepithelien pro Gesichtsfeld enthalten, andernfalls muß von einer nichtvaliden Probe ausgegangen werden, die eine geringe Aussagekraft für das Vorliegen einer Pneumonie hat [36]. Eine Kultur sollte dann mit dem veränderten Ziel angelegt werden, das Vorliegen hygienerelevanter hochresistenter Kolonisationserreger zu identifizieren. Die Qualität der Probe sollte stets mitbefundet werden, ggf. kann auch eine semiquantitative Angabe der isolierten Keime erfolgen.

Das Ergebnis der Gramfärbung sollte stets am Tage der durchgeführten Diagnostik zur Verfügung stehen.

Die Auszählung von bakterienhaltigen phagozytierenden Zellen („ICO = intracellular organism“) erfordert viel Erfahrung. In Zentren, in denen die Methode etabliert ist, hat sie bei antimikrobiell nicht vorbehandelten Patienten eine hohe Ausbeute. Die Sensitivität beträgt ca. 60%, die Spezifität 80–100%. Bei antimikrobiell vorbehandelten Patienten sinkt die

Sensitivität allerdings beträchtlich auf 20–25% [37–39]. Weitere Untersuchungen zu dieser Methode sind erforderlich.

Quantitative Kulturtechnik

Die Methode der quantitativen Kultur erhebt den Anspruch, durch einen Keimzahl-Trennwert eine Unterscheidung von Kolonisation und Infektion leisten zu können.

Die quantitative Kultur gründet auf einer Hochrechnung der bakteriellen Keimzahl pro ml respiratorischen Sekrets. Aus einer Reihe von Untersuchungen ist bekannt, daß im Falle einer Pneumonie mit einer Keimzahl von ca. 10^5 – 10^6 KBE/ml (koloniebildende Einheiten/ml) respiratorischen Sekrets zu rechnen ist [40,41].

Durch eine geschützte Bürste werden etwa 0,01–0,001 ml respiratorischen Sekrets gewonnen. Diese wird noch einmal in 1 ml Trägerlösung verdünnt. Eine Keimzahl von 10^3 KBE/ml entspricht daher eine Keimzahl von 10^5 bis 10^6 KBE/ml im respiratorischen Sekret. Der theoretische Vorteil der geschützten Bürste liegt in der geringeren Kontaminationsgefahr (hohe Spezifität).

Analog ist davon auszugehen, daß bei einer bronchoalveolären Lavage, die zu einer 1 bis 100fachen Verdünnung des respiratorischen Sekrets führt [42,43], ca. 1 ml respiratorischen Sekrets gewonnen wird. Eine Keimzahl von 10^4 KBE/ml entspricht demnach einer Keimzahl von 10^5 bis 10^6 KBE/ml im respiratorischen Sekret. Ein theoretischer Vorteil der BAL liegt in der mit ca. 1 Million Alveolen, entsprechend ca. 1% der Gesamtlunge, großen Untersuchungsfläche (hohe Sensitivität).

Die quantitative Aufarbeitung respiratorischer Sekrete erfolgt durch die Auftragung mindestens zweier Verdünnungsstufen mit Verdünnungsfaktoren von 10^{-2} und 10^{-4} auf Kulturplatten. Eine vereinfachte Variante der semiquantitativen Kultur begnügt sich mit einer Verdünnungsstufe. Die Keimzahl/ml entspricht dann der Koloniezahl \times Verdünnungsstufe \times 10 (bei einer Beimpfung der Kulturmedien mit 0,1 ml Sekret).

Sensitivitätstestung

Die Sensitivitätstestung wird für die meisten Bakterien mittels der Agardiffusionsmethode („Plättchenmethode“) durchgeführt. Bei allen sekundär resistenten Bakterien (z.B. methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), und Non-Fermenter wie z.B.: *Stenotrophomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Burkholderia* spp. muß die Mikrodilution oder Agardilution mit „break point“- oder MHK-Messung Anwendung finden.

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) sollte möglichst bei allen potentiell pathogenen Bakterien ausgetestet werden, um die therapeutisch wirksamsten antimikrobiellen Substanzen mit den niedrigsten MHK-Werten einsetzen zu können.

Referenzmethoden

In der klinischen Routine stellt das Vorliegen klinischer Symptome einer nosokomialen Pneumonie die Grundlage der Therapieentscheidung dar. Die Richtigkeit der Diagnose wird meist durch später eintreffende diagnostische Ergebnisse und

den Verlauf bzw. das Ansprechen auf die antimikrobielle Therapie überprüft. In einer erheblichen Anzahl von Fällen bleibt die Diagnose jedoch ungeklärt.

Die Mehrzahl der verfügbaren Studien belegt eindrücklich, daß die Pneumonie-Diagnose durch quantitative Kulturen respiratorischer Sekrete nicht ausreichend sichergestellt werden kann, um Therapieentscheidungen bei kritisch Kranken unabhängig vom klinischen Bild zu begründen [22,23,44,45]. Dies gilt vor allem für den Fall negativer Kulturen oder Kulturen mit Keimzahlen unterhalb des Grenzwertes. Gründe dafür sind: 1) „sampling errors“ aufgrund multifokaler Ausbreitung [21]; 2) es gibt keinen linearen Zusammenhang von Keimlast und Entzündungsgrad, auch nicht in quantitativen Kulturen von Lungengewebe [46,47]; 3) die akzeptierten Keimzahl-Grenzwerte sind bestenfalls begründete Näherungen, keine exakten Trennwerte; 4) die (meist vorhandene) antimikrobielle Therapie stellt einen zusätzlichen gravierenden Störfaktor dar.

Ebenso ist andererseits im Rahmen außerordentlich aufwendiger Studien deutlich geworden, daß die postmortale Histologie keinen zweifelsfreien Goldstandard zur Validierung diagnostischer Techniken darstellt. Gründe dafür sind: 1) nur die schwersten Fälle mit tödlichem Ausgang werden erfaßt; Rückschlüsse auf weniger schwere Fälle, die überleben, sind nur eingeschränkt möglich; 2) „sampling errors“ aufgrund multifokaler Ausbreitung [21]; 3) die nosokomiale Pneumonie verläuft in Stadien von der Bronchiolitis über die Bronchopneumonie bis hin zur konfluierenden und ggf. abszedierenden Entzündung. Diese Evolution wird durch eine (meist vorhandene) antimikrobielle Therapie unterbrochen und erschwert die Interpretation [47]; 4) die Vielzahl möglicher Differentialdiagnosen mit diffusem Lungenschaden („diffuse lung injury“) erschwert ebenfalls die Interpretation [47,48]; 5) die Anwendung histologischer Kriterien für eine Pneumonie geht mit einer nicht unbeträchtlichen Inter-Observer-Variabilität einher [49].

Es gibt somit zur Zeit weder für Studienzwecke noch für den klinischen Alltag eine einzige und unanfechtbare Referenzmethode zur Beurteilung des Vorliegens einer Beatmungspneumonie. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, daß klinisches Urteil und diagnostische Ergebnisse von Bildgebung und Mikrobiologie zusammen gesehen und differenziert gewürdigt werden müssen [50]. Im folgenden wird dargestellt, wie dies im Detail aussehen kann.

Diagnostik der nosokomialen Pneumonie des spontan atmenden Patienten

Wichtige Unterschiede dieser nosokomialen Pneumonie zur Beatmungspneumonie umfassen: 1) die klinischen Zeichen der Pneumonie können klarer zutage treten als beim beatmeten Patienten (Husten, Auswurf, Dyspnoe, Auskultationsbefund); 2) der Patient ist in der Regel weniger schwer krank, so daß klinische und laborchemische Veränderungen (z. B. oben aufgeführte Symptome oder auch eine neu auftretende Leukozytose) klarer auf einen bestimmten Infektionsherd bezogen werden können; 3) häufig ist eine Röntgen-Thoraxaufnahme in zwei Ebenen noch möglich, so daß ein infiltrativer Prozeß des Lungenparenchyms klarer erkannt und lokalisiert werden kann [51]. Diese Unterschiede begründen, warum die

klinische Verdachtsdiagnose einer nosokomialen Pneumonie in dieser Population mit einer höheren Spezifität gestellt werden kann. Daher kommt der Erregerdiagnostik bei dieser Pneumonieform im Unterschied zur nosokomialen Beatmungspneumonie nicht die zusätzliche Aufgabe zu, die klinische Verdachtsdiagnose einer Pneumonie mikrobiologisch zu untermauern. Vielmehr soll die Erregerdiagnostik die antimikrobielle Therapie im Einzelfall leiten, vor allem aber eine Kleinraum-Epidemiologie des eigenen Krankenhauses sicherstellen helfen, die ihrerseits abgestimmte initiale kalkulierte antimikrobielle Therapiestrategien begründen kann.

Weitere wichtige Unterschiede zur Beatmungspneumonie umfassen: 1) typische Problemkeime der „late onset“-Pneumonie (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*) finden sich weniger häufig [51,52]; 2) der Patient ist häufig noch kooperationsfähig, was z. B. transthorakale Punktionstechniken zur Erregerdiagnostik erlaubt [52].

Im Falle des Vorliegens klinischer und radiologischer Zeichen einer nosokomialen Pneumonie sollten bei jedem Patienten folgende Untersuchungen vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie durchgeführt werden.

Sputum

Sputum sollte nur gewonnen werden, wenn die mikrobiologischen Standards einer validen Sputumprobe für die Diagnose einer Pneumonie bzw. Erregeridentifikation eingehalten werden können oder wenn die Hospital-Epidemiologie (inklusive Kolonisationskeime) ausreichend erfaßt werden soll (s. o.). Zur Pneumoniediagnose bzw. Erregeridentifikation ist es meist nur beim antimikrobiell nicht vorbehandelten Patienten aussagekräftig.

Blutkultur

Die Sensitivität beträgt 5–10%, die Spezifität (abhängig von steriler Entnahmetechnik und Komorbidität des Patienten) 50–90% [53]. Im Falle einer positiven Blutkultur müssen andere Infektionsquellen ausgeschlossen werden. Trotz niedriger Sensitivität ist eine Blutkultur obligat, da die hohe Spezifität eine gezielte antimikrobielle Therapie eröffnet und andererseits eine positive Blutkultur eine schlechtere Prognose anzeigt (Intensivbehandlung in der Regel indiziert!).

Ergußpunktat

Bei einem röntgenologisch oder sonographisch nachweisbaren Pleuraerguß (> 500 ml) sollte eine Thorakozentese erwogen werden. Eine Thorakozentese ist klar indiziert bei großem Erguß mit Dyspnoe oder Verdacht auf Empyem. Zudem kann diese differentialdiagnostisch indiziert sein (z. B. Verdacht auf Neoplasie). Im Pleurapunktat werden bestimmt: pH, Eiweiß, LDH, Glucose, Zellularität/Differentialzytologie. Das Punktat muß nach Gram und auf säurefeste Stäbchen gefärbt und kulturell untersucht werden. Die Beurteilung erfolgt nach den Light-Kriterien (im Falle eines Protein- und LDH-Quotienten Serum/Pleuraerguß > 0,5 bzw. > 0,6 oder einer LDH > 200 U/L besteht ein Exsudat).

Perthorakale Feinnadelpunktion

Spanische Autoren haben große Erfahrung in der Technik der perthorakalen Feinnadelpunktion [52,54]. Die diagnostische Ausbeute mittels einer 25G Feinnadel ist gut (Sensitivität ca. 60%, Spezifität 90–100%) [52,54]. Ein durch diese Technik identifizierter Keim stellt somit (im Gegensatz zur Bronchoskopie, die eine entsprechend hohe Spezifität vielfach nicht erreicht) in der Regel auch den Erreger der Pneumonie dar. Die Komplikationsrate ist entgegen verbreiteter Meinung gering (z.B. wurden bei 97 Patienten transiente Hämoptysen < 10 ml in 5 Fällen (5%) und ein nichtdrainagepflichtiger Pneumothorax in 3 Fällen (3%) beobachtet [52]). Diese Technik ist im deutschsprachigen Raum wenig verbreitet, sollte jedoch weiter wissenschaftlich erprobt werden.

Serologie

Die Serologie spielt für die Akutdiagnostik keine Rolle. Retrospektiv oder für epidemiologische Fragestellungen können serologische Untersuchungen von Bedeutung sein. Durch einen Titeranstieg (zwei Proben im Abstand von mindestens 14 Tagen in einem Ansatz untersucht) können Chlamydia spp., Mycoplasma pneumoniae, Legionella spp. sowie respiratorische Viren identifiziert werden.

Bronchoskopie

Zur Bronchoskopie liegen bei diesem Patientengut überraschenderweise keine prospektiven Untersuchungen vor. Sie kann daher zur Zeit nicht allgemein empfohlen werden und bleibt der Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall überlassen. Diese ist besonders im Falle eines Therapieversagens und bei Verdacht auf eine sekundäre Pneumonie (z.B. Bronchialkarzinom) zu treffen. Der Untersucher, der die Bronchoskopie durchführt, sollte alle Methoden der bronchologischen Diagnostik beherrschen. Auch die mikrobiologischen Standards der Probengewinnung, des Probenverkehrs (Transport- und Lagerungszeiten unter zwei Stunden mit Vor-Ort-Diagnostik) und der Probenaufarbeitung (siehe Mikrobiologie) müssen gewährleistet sein.

Diagnostische Grundsätze der nosokomialen Beatmungspneumonie

Die Diagnostik der nosokomialen Beatmungspneumonie hat zwei Ziele, die unabhängig voneinander betrachtet werden müssen: 1) Die Sicherung der Diagnose „Pneumonie“ (notabene: im Gegensatz zur ambulant erworbenen Pneumonie und der nosokomialen Pneumonie des spontan atmenden Patienten, die in der Regel für die Diagnose der Pneumonie keiner mikrobiologischen Bestätigung bedürfen [bei unverändert gegebener Wichtigkeit der Identifikation des Erregers zur Therapiesteuerung]); 2) die Klärung der mikrobiellen Ätiologie. Die Identifikation des zugrundeliegenden Erregers gestattet zusätzlich prognostische Aussagen.

Es lassen sich drei Grundansätze zur Diagnose einer nosokomialen Pneumonie beschreiben:

a) der traditionelle Ansatz besteht aus den klassischen vier Kriterien, von denen mindestens drei erfüllt werden müssen: ein neu aufgetretenes und konstantes oder zunehmendes Infiltrat im Röntgen-Thorax, Fieber > 38,3°C, Leukozy-

tose > 12 × 10⁹/L und purulentes Trachealsekret [19]. Die mikrobielle Diagnostik erfolgt vorzugsweise über eine qualitative Kultur des Tracheobronchialsekrets, ggf. mit semiquantitativen Angaben (z.B. spärlich – mäßig – reichlich – massenhaft).

- b) der invasiv-mikrobiologische Ansatz spricht von einer nosokomialen Pneumonie nur im Falle des Nachweises eines oder mehrerer bakterieller Erreger oberhalb eines Trennwertes in einer quantitativen Kultur von Sekret der tiefen Atemwege. Das Sekret sollte bronchoskopisch, vorzugsweise über eine geschützte Bürste (PSB) oder alternativ auch über eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnen worden sein. Mit der Diagnose einer Pneumonie steht damit auch die mikrobielle Ätiologie zur Verfügung. Dieser Ansatz wurde durch Fagon und Chastre (Paris/Frankreich) formuliert [32,55] und von wenigen amerikanischen Autoren mitvertreten (Meduri/USA) [56].
- c) der nichtinvasive, klinisch-mikrobiologische Ansatz geht von einer vergleichbaren klinischen Wertigkeit von quantitativen Kulturen des Tracheobronchialsekretes (der „nichtinvasiven“ Diagnostik) und denen des bronchoskopisch gewonnenen Sekrets (des „invasiven“ Ansatzes) aus. Darüber hinaus akzeptiert dieser Ansatz Grenzwerte quantitativer Kulturen nicht als autonomes diagnostisches Kriterium. Vielmehr bleibt das klinische Urteil am Krankenbett für therapeutische Entscheidungen ausschlaggebend. Aus der Skepsis gegenüber den Ergebnissen der mikrobiologischen Diagnostik folgt auch hinsichtlich der Auswahl antimikrobieller Substanzen eine stärkere Orientierung an empirischen (kalkulierten) antimikrobiellen Therapieregimen. Dieser Ansatz wurde in erster Linie durch Torres und El-Ebiary (Barcelona/Spanien) begründet [50] und durch die Mehrheit amerikanischer (Niederman/USA) und anderer französischer Autoren (Marquette, Lille/Frankreich) unterstützt [57].

Zunächst werden Vorzüge und Grenzen der bei diesen Grundansätzen eingesetzten diagnostischen Techniken dargestellt. Anschließend folgt eine Wertung der jeweiligen Grundansätze.

Qualitatives Tracheobronchialsekret

Das qualitative Tracheobronchialsekret weist eine hohe Sensitivität (> 90%), jedoch eine sehr geringe Spezifität (< 25%) [55]. Die hohe Sensitivität erklärt sich durch die Tatsache, daß im Gegensatz z.B. zu ambulant erworbenen Pneumonien Beatmungspneumonien sich relativ gleichmäßig multifokal und vorzugsweise in den abhängigen Lungenpartien ausbreiten [21]. Die geringe Spezifität resultiert aus der häufigen Kolonisation der Atemwege mit pathogenen Keimen, die aber nicht mit einer Infektion gleichzusetzen ist. Aus dem Leistungsprofil des qualitativen Tracheobronchialsekrets ergeben sich folgende Möglichkeiten:

1. Das erste Ziel der Diagnostik der nosokomialen Beatmungspneumonie, die mikrobiologische Sicherung der Pneumoniediagnose, kann aufgrund der extrem niedrigen Spezifität mit dieser Technik nicht erreicht werden.
2. Das zweite Ziel, eine gezielte Erregerdiagnostik im Individualfalle, ist nur unter Inkaufnahme einer antimikrobiellen „Übertherapie“ aufgrund der hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen möglich.

3. Der hohe negative prädikative Wert im Falle einer negativen Kultur macht bei einem antimikrobiell nicht vorbehandelten Patienten die Diagnose einer nosokomialen Beatmungspneumonie sehr unwahrscheinlich. In diesem Fall kann das qualitative Tracheobronchialsekret somit zur Ausschlussdiagnostik eingesetzt werden [50,59].
4. Durch den systematischen Einsatz von qualitativen Tracheobronchialsekreten über definierte Zeitperioden lassen sich – unabhängig von der gezielten Erregerdiagnostik im Einzelfall – Erregerprofile erstellen, an denen sich die initiale kalkulierte antimikrobielle Therapie orientieren kann. Solcherart eingesetzt kann diese Technik somit der Etablierung individueller antimikrobieller Strategien auf der eigenen Intensivstation dienen. Ein entsprechender Ansatz ist allerdings bisher in der Literatur nicht vergleichend untersucht worden.

Quantitatives Tracheobronchialsekret

Das quantitative Tracheobronchialsekret sucht den Vorteil der hohen Sensitivität des Tracheobronchialsekrets zu erhalten und gleichzeitig durch Quantifizierung der Keime den Nachteil der geringen Spezifität zu korrigieren. Dies ist natürlich nur auf Kosten eines Verlustes an Sensitivität möglich. Die erzielten konkreten Ergebnisse hängen vom gewählten Keimzahl-Trennwert und der gewählten Referenzmethode ab. Tab. 2 faßt die Ergebnisse wichtiger Studien unter Zugrundelegung von histologischen Referenzmethoden zusammen.

Tab. 2 Sensitivität und Spezifität des quantitativen Trachealsekrets zur Diagnose einer nosokomialen Beatmungspneumonie. KBE = koloniebildende Einheiten.

Autor	Keimzahl-Trennwert KBE/ml	Referenzmethode	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
El-Ebiary [60]	10 ⁵	Blutkultur/Histologie	70	72
Torres [22]	10 ⁵	Histologie	44	48
Marquette [23]	10 ⁶	Histologie	55	85
Papazian [44]	10 ⁴	Histologie + qualitative Gewebeskultur	83	80
Torres [45]	10 ⁵	quantitative Gewebeskultur	86	94
		Histologie	35	50
		Histologie + quant. Gewebeskultur	62	67

Insbesondere die Arbeit von Torres et al. [45] zeigt, wie abhängig die Resultate von der gewählten Referenzmethode sind. Zusammengefaßt scheint die quantitative Erregerbestimmung im Tracheobronchialsekret eine Sensitivität und Spezifität um die 70% zu erzielen.

Invasive Techniken

Unter invasiven Techniken werden alle Techniken verstanden, bei denen mit Hilfe eines Instrumentes Material aus dem unteren Respirationstrakt gewonnen wird und diese Entnahme ein relevantes Komplikationsrisiko mit sich bringt [61].

Tab. 3 Invasive Techniken zur Materialgewinnung bei Verdacht auf eine nosokomiale Beatmungspneumonie.

Technik	Verfahren	Komplikationen	Risiko
Bronchoskopie	PSB	Endobronchiale und Lungenparenchymblutungen	gering
	BAL	Hypoxämie, Fieber	gering
	transbronchiale Biopsie	Pneumothorax, pulmonale Blutungen	mäßig
„blinde“ Techniken via Tubus oder Trachealkanüle	Bürstenkatheter, Mini-BAL (Ballard)	Blutungen	gering
Thorakoskopie	Parenchymbiopsie	persistierende Fisteln, Blutungen, pleurale Infektionen	mäßig
chirurgische Techniken	offene Biopsie	Narkoserisiko, pleurale Infektionen	hoch

Für die invasive Materialgewinnung stehen die in der Tab. 3 aufgeführten Verfahren zur Verfügung.

Bronchoskopische Verfahren

Durch die flexible Bronchoskopie steht ein Verfahren von vergleichsweise geringer Invasivität zur Verfügung, mit dem Material aus den tiefen Atemwegen gewonnen werden kann. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß das Einführen des Bronchoskops durch den Oropharynx, einen Tubus oder eine Trachealkanüle immer mit einer Kontamination des Arbeitskanales des Gerätes einhergehen kann, da die hier vorhandene Keimzahl der physiologischen bzw. kolonisierenden Flora in der Größenordnung von 10⁸ KBE/ml liegt. Das Problem der Kontamination belastet somit alle Materialien, die via Arbeitskanal bronchoskopisch gewonnen worden sind [62 – 64]. Geschützte Instrumente sowie eine unter speziellen Kautelen durchgeführte BAL zusammen mit einer Keim-Quantifizierung erlauben dennoch eine spezifische Diagnostik.

Geschützte Bürste (protected specimen brush, PSB)

Das am besten untersuchte Instrument ist die geschützte Bürste, die aus einem äußeren mit einem Wachs verschlossenen Hüllkatheter besteht, in dem sich ein innerer Katheter befindet, der wiederum eine Zytologiebürste umschließt [62]. In der Tab. 4 sind wichtige Studien aufgeführt, die einen Überblick über die Wertigkeit der PSB mit quantitativer Keimzahlbestimmung geben, indem sie die Resultate der PSB mit einem postmortalen histologischen „Goldstandard“ vergleichen.

Die Ergebnisse lassen erkennen, daß die Spezifität 80–90% erreichen kann, während die Sensitivität meist nicht über 70%, manchmal auch deutlich darunter liegt.

Die Kosten einer PSB belaufen sich auf ca. DM 50,-.

Tab. 4 Sensitivität und Spezifität der geschützten Bürste zur Diagnose der nosokomialen Beatmungspneumonie. KBE = koloniebildende Einheiten.

Autor	Keimzahl-Trennwert KBE/ml	Referenzmethode	Sensitivität	Spezifität
Torres [22]	10 ³	Histologie	36	50
Marquette [23]	10 ³	Histologie	58	89
Chastre [24]	10 ³	Histologie + quant. Gewebeskultur	82	89
Papazian [44]	10 ³	Histologie + qual. Gewebeskultur	42	95
Torres [45]	10 ³	quantitative Gewebeskultur	80	91
		Histologie	28	50
		Histologie + quant. Gewebeskultur	71	87

Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Wie erwähnt, weist die bronchoalveoläre Lavage den Vorteil auf, daß ein größeres Lungenareal untersucht wird (ca. 1% der Lunge). Andererseits muß in der bakteriologischen Diagnostik mit einer hohen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse gerechnet werden, da der kontaminierte Arbeitskanal verwendet wird. Daher wurde für die bronchoalveoläre Lavage ebenfalls eine quantitative Aufarbeitung des Materials durchgeführt [4, 58, 65]. Diese Modifikation führt zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Die Ergebnisse der quantitativen BAL unter Hinzuziehung postmortaler Lungenbiopsien als Goldstandard sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Die Spezifität dürfte demnach 80% nicht wesentlich überschreiten, während die Sensitivität bei maximal 70% zu erwarten ist.

Das Verfahren zeichnet sich durch eine sehr niedrige Komplikationsrate aus [66]. Allerdings kann es zu einem kriti-

Tab. 5 Sensitivität und Spezifität der BAL zur Diagnose der nosokomialen Beatmungspneumonie. KBE = koloniebildende Einheiten.

Autor	Keimzahl-Trennwert KBE/ml	Referenzmethode	Sensitivität	Spezifität
Torres [22]	10 ⁴	Histologie	50	45
Marquette [23]	10 ⁴	Histologie	47	100
Chastre [24]	10 ⁴	Histologie + quant. Gewebeskultur	91	78
Papazian [44]	10 ⁴	Histologie + qual. Gewebeskultur	50	95
Torres [45]	10 ⁴	quantitative Gewebeskultur	73	78
		Histologie	37	50
		Histologie + quant. Gewebeskultur	71	76

schon Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes kommen, die bei Patienten mit sehr hohem inspiratorischen Sauerstoffbedarf relevant sein können. Dazu muß mit selbstlimitierenden transienten Temperaturerhöhungen gerechnet werden („sepsis-like syndrome“), die aber nicht als Infektionszeichen interpretiert werden dürfen [26].

„Blinde Techniken“ zur invasiven Materialgewinnung

Alternativ zu fiberbronchoskopischen Untersuchungstechniken sind eine Reihe sogenannte „blinde“ Techniken verfügbar (Übersicht in 35). Das wichtigste (und am besten untersuchte) alternative „blinde“ Verfahren ist die sogenannte „Mini-BAL“ durch Ballard-Katheter. Bei quantitativer Aufarbeitung läßt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen des PSB erzielen [67]. Dieses Verfahren ist somit den bronchoskopischen Verfahren nicht unterlegen. Der hohe Wert der „Mini-BAL“ besteht darin, daß diese auch in Fällen einsetzbar ist, bei denen eine kritische Oxygenierung ($F_{iO_2} > 80\%$) vorliegt bzw. wenn ein bronchoskopischer Dienst nicht zur Verfügung steht. Nachteile dieses wie aller blinden Verfahren umfassen die fehlende Möglichkeit der makroskopischen Beurteilung des Tracheobronchialbaums (Schleimhaut, Nachweis von Eiter innerhalb drainierender Bronchien, Schleimhautverletzungen). Es handelt sich somit um eine wichtige Reservemethode.

Listenpreise für den Ballard-Katheter gibt es in Deutschland unseres Wissens nicht. Es muß mit Preisen um DM 100,- pro Einmalkatheter gerechnet werden.

Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren haben für die nosokomiale Pneumonie-Diagnostik des nichtimmunsupprimierten Patienten keine Bedeutung. Immerhin ist zuletzt bei beatmeten Patienten eine hohe Inzidenz einer Zytomegalie-Pneumonie gefunden worden [68]. Dessen ungeachtet gilt, daß eine chirurgische Lungenbiopsie im Regelfall nur bei Verdacht auf eine nichtinfektiöse Genese der Lungeninfiltrate indiziert ist.

Kosten-Nutzen-Verhältnis der invasiven Methoden

Die Mehrkosten an Material durch Benutzung eines Bronchoskops, Einsatz einer PSB oder eines Ballard-Katheters sowie Anlage von quantitativen Kulturen belaufen sich auf zwischen ca. DM 75,- und 200,- pro untersuchtem Patient. Der Mehraufwand betrifft jedoch in erster Linie Arzt, Mikrobiologen und MTA. Der materielle Nutzen ist schwer zu beziffern. Der Einsatz invasiver Methoden innerhalb einer konsistenten diagnostischen und therapeutischen Strategie dürfte Kosten für antimikrobielle Substanzen sparen, die um ein vielfaches höher liegen.

Diagnostik von nosokomialen Pilzpneumonien

Die quantitative Kulturtechnik ist auf Pilze (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) nicht anwendbar, da ein Zusammenhang von Pilzkeimzahl und Infektion nicht etabliert ist [69, 70]. Es gelten daher folgende Kriterien für die Diagnose einer nosokomialen Pneumonie des nicht immunsupprimierten Patienten durch diese Erreger.

Candida spp.

Primäre Pneumonie (Bronchopneumonie, erworben über Aspiration gastraler und oropharyngealer Keime):

- Infiltrat im Röntgen-Thorax plus
- qualitativer Keimnachweis in einer Kultur respiratorischen Sekrets plus
- histologischer Nachweis einer Pneumonie durch *Candida* spp.

Sekundäre Pneumonie (durch septische Streuung im Rahmen einer Pilzsepsis):

- Infiltrat im Röntgen-Thorax plus
- Keimnachweis in der Blutkultur oder
- *Candida*-Ophthalmitis plus
- qualitativer Nachweis in einer Kultur respiratorischen Sekrets plus
- histologischer Keimnachweis einer septisch entstandenen Pneumonie durch *Candida* spp.

Im Einzelfall kann aufgrund der Schwierigkeit einer Histologie-Gewinnung eine kalkulierte Therapie ohne histologischen Nachweis einer Pneumonie durch *Candida* spp. gerechtfertigt sein. Die weitaus meisten Isolate von *Candida* spp. in respiratorischen Sekreten entsprechen jedoch Kolonisationskeimen [69].

Aspergillus spp.

Invasive pulmonale Aspergillose:

- Infiltrate im Röntgen-Thorax plus
- qualitativer Keimnachweis in einer Kultur respiratorischen Sekrets begründet einen entsprechenden Verdacht. Anzustreben ist eine CT des Thorax, da die invasive pulmonale Aspergillose eine Reihe typischer Manifestationen aufweist (multiple, peripher gelegene, paravaskuläre Infiltrate, Abszedierung, Halo-Zeichen). Bei kompatibelem CT ist eine kalkulierte antimykotische Therapie indiziert. Eine histologische Sicherung der Diagnose ist meist nicht erforderlich [70].

Zusammenfassende Wertung der Diagnostik der nosokomialen Beatmungspneumonie

Keiner der möglichen diagnostischen Ansätze zur nosokomialen Beatmungspneumonie ist bisher hinsichtlich wichtiger Endpunkte wie Morbidität, Überlebensrate, Resistenzentwicklung oder Kosten-Nutzen-Relation anderen Ansätzen gegenüber gesichert überlegen.

Für den „traditionellen“ Ansatz spricht:

1. Klinische Kriterien, wiewohl fehlbar, sind unverzichtbar. Bessere Kriterien als die vorgeschlagenen stehen nicht zur Verfügung. Der Kliniker muß dennoch den Versuche machen, durch klinisches Urteil den Grad der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pneumonie zu gewichten.
2. Die qualitative Auswertung des Tracheobronchialsekrets kann aus den dargestellten Gründen nur sehr eingeschränkt zur individuellen antimikrobiellen Therapieführung, vor allem aber zur Ausschlußdiagnostik beitragen. Der Hauptwert kann jedoch in der Erstellung einer „Längsschnitt-Epidemiologie“ zur periodischen Überprüfung der empirischen (kalkulierten) antimikrobiellen Grundstrate-

gien im jeweiligen Krankenhaus bzw. auf der jeweiligen Intensivstation liegen.

3. Es handelt sich um eine risikoarme und um die bei weitem kostengünstigste Diagnostik.

Für den invasiv-mikrobiologischen Ansatz spricht:

1. Die Bronchoskopie erlaubt über die Erregerdiagnostik hinaus eine Inspektion des Bronchialbaums und eröffnet somit zusätzliche Informationen. Ggf. können bioptische Methoden eingesetzt werden.
2. Darüber hinaus wird eine gezielte Gewinnung des Probenmaterials ermöglicht.
3. Die mikrobiologische Diagnostik durch Kulturen von PSB oder BAL (vor allem wohl PSB) erbringt in der Hand fachkundiger Untersucher einen beträchtlichen Zugewinn an Spezifität. Diese mag dazu beitragen, das Risiko einer antimikrobiellen „Übertherapie“ zu verringern.

Kritisch muß allerdings hinzugefügt werden, daß der invasiv-mikrobiologische Ansatz eine Korrelation von Keimzahlen mit dem Infektionsgrad voraussetzt, die nach mehrheitlicher Auffassung der Autoren nicht als gegeben angesehen werden kann (s.o.). Darüber hinaus ist dieser nur schlüssig unter Zugrundelegung einer sehr hohen Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Techniken. Aus diesen Gründen kann eine ausdrückliche Empfehlung, immer den invasiv-mikrobiologischen Ansatz mit quantitativen Kulturen für die Diagnosestellung einer nosokomialen Beatmungspneumonie zu wählen, zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden. Das Absetzen der antimikrobiellen Therapie bei negativen Kulturen bzw. bakteriellen Koloniezahlen unterhalb der verwendeten Grenzwerte kann nur dann als unbedenklich eingestuft werden, wenn auch der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Pneumonie (durch Verlauf oder alternative Diagnose) ausgeräumt ist [71].

Für den nichtinvasiv klinisch-mikrobiologischen Ansatz spricht:

1. identisch mit Punkt 1 des „traditionellen“ Ansatzes
2. Das quantitative Tracheobronchialsekret eröffnet unter Wahrung eines nichtinvasiven, risikoarmen und kostengünstigen Vorgehens eine deutliche Steigerung der Spezifität. Die Spezifität kommt in die Nähe derjenigen der invasiven Diagnostik.
3. Erste Ergebnisse von vergleichbaren Studien unter Einbeziehung der Endpunkte Morbidität und Überlebensrate sprechen für eine Gleichwertigkeit dieses Ansatzes gegenüber dem invasiven Ansatz [72 - 74].

Angesichts dieser Sachlage liegen Empfehlungen zur Differentialindikation nahe:

1. Grundsätzlich sollte vor Einleitung einer empirischen (kalkulierten) antimikrobiellen Therapie stets eine mikrobiologische Diagnostik erfolgen. Die mikrobiologische Basisdiagnostik sollte im Krankenhaus selbst durchgeführt werden. Der mikrobiologische Befund sollte das makroskopische Aussehen der Probe respiratorischen Sekrets, die mikroskopische Validierung, die Ergebnisse der Gram-Färbung, das Kulturergebnis sowie entsprechend dem gewählten Grundansatz eine Quantifizierung der Keimzahlen enthalten.

2. Grundsätzlich wird eine an lokalen epidemiologischen Daten orientierte antimikrobielle Therapiestrategie empfohlen.
3. Für die Mehrzahl der kleineren Intensivstationen von Krankenhäusern der Regelversorgung ist für den Regelfall der von kenntnisreichen Ärzten getragene traditionelle Ansatz weiterhin ausreichend. Die routinemäßige Etablierung des nichtinvasiv klinisch-mikrobiologischen Ansatzes sollte jedoch unter Berücksichtigung des Krankengutes jedes einzelnen Hauses erwogen werden. In jedem Fall sollte für komplizierte Fälle (schwerkranke Patienten, Therapieversager) zumindest eine bronchoskopische Methode (PSB oder BAL) etabliert sein. Die Proben sollten dann quantitativ aufgearbeitet werden können.
4. Krankenhäuser der Maximalversorgung mit einem hohen Aufkommen an schwerkranken Patienten sollten aufgrund ihrer höheren Patientenzahl bzw. ihres komplexeren Patientengutes eine aufwendigere Diagnostik betreiben. Als Grundansatz wird der nichtinvasive klinisch-mikrobiologische Ansatz empfohlen. In jedem Fall sollte zumindest eine bronchoskopische Methode (PSB oder BAL), im optimalen Fall auch eine „blinde“ Methode (z. B. Mini-BAL) etabliert sein.
5. Die bronchoskopische Diagnostik stellt ein unverzichtbares Instrument in der intensivmedizinischen Versorgung dar. Sie ist die einzige Methode, mit der ein vollständiges Bild des bronchialen Situs gewonnen werden kann. In der Wahl der diagnostischen Methode sollte daher stets berücksichtigt werden, inwieweit der Inspektion des Bronchialbaums voraussichtlich eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommt [74]. Auch für die Ergebnisse der bronchoskopischen Untersuchungstechniken wird jedoch empfohlen, die Ergebnisse der quantitativen Kulturen im Zusammenhang mit der klinischen Situation des Patienten zu interpretieren. Dabei ist insbesondere die Vortest-Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Pneumonie zu berücksichtigen.
6. Alle diagnostischen Ansätze erfordern eine intensive und enge Zusammenarbeit von Klinikern und Mikrobiologen. Regelmäßige Qualitätskontrollen sowie Aufstellungen des Erreger- und Sensibilitätspektrums sind dabei unerlässlich.

Literatur

- ¹ Haley RW, Hooten TM, Culver DH, Stanley RC, Emori TC, Hardison CD, Quade D, Schachtman RH, Schaberg DR, Shah BV, Schatz GD. Nosocomial infections in US hospitals, 1975–1976; estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981; 70: 947–959
- ² Hughes JM, Culver DH, White JW, Jarvis WR, Morgan WM, Munn VP, Mosser JL, Emori TG. Nosocomial infection surveillance, 1980–1982. *MMWR CDC Surveil Summ* 1983; 32: 1SS–16SS
- ³ Horan TC, White JW, Jarvis WR, Emori TG, Culver DH, Munn VP, Thornsberry C, Olson DR, Hughes JM. Nosocomial infection surveillance 1984. *MMWR CDC Surveil Summ* 1986; 32: 17SS–29SS
- ⁴ Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C, Gibert C. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of protected specimen brush and quantitative culture technique. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 877–884
- ⁵ Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, Celis R, Rodrigues-Roisin R. Incidence, risk, and prognostic factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523–528
- ⁶ Rello J, Quintana E, Ausina V, Castella J, Luquin M, Net A, Prats G. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439–444
- ⁷ Lode H, Schaberg T. Pneumonie. *Weißbuch Lunge. Pneumologie* 1996; 50: 574–577
- ⁸ Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275: 866–869
- ⁹ Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965–1970
- ¹⁰ Papazian L, Bregeon F, Thirion X, Gregoire R, Saux P, Denis JP, Perin G, Charrel J, Dumon JF, Affray JP, Gouin F. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 154: 91–97
- ¹¹ Leu HS, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired pneumonia-attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1258–1267
- ¹² Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281–288
- ¹³ Kollef M H, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108: 1655–1662
- ¹⁴ Rello J, Ausina V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230–1235
- ¹⁵ Luna C, Viujachich P, Niederman MS, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676–687
- ¹⁶ Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial association in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 196–200
- ¹⁷ Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Sem Respir Infect* 1996; 11: 24–31
- ¹⁸ Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L. 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
- ¹⁹ Johanson WG, Pierce AK, Sandford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701–706
- ²⁰ Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 547–553
- ²¹ Rouby JJ, Martin De Lassale E, Poete P, Nicolas MH, Bodin L, Jarlier V, Le Charpentier Y, Grosset J, Viars P. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1059–1066
- ²² Torres A, El-Ebiary M, Padro L, Gonzalez J, Bellacasa De La JP, Ramirez J, Xaubet A, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Comparison with immediate postmortem pulmonary biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 324–331
- ²³ Marquette CH, Copin MC, Wallet F, Nevierte R, Saulnier F, Mathieu D, Durocher A, Ramonn P, Tonnel AB. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1878–1878

- 24 Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, Calvat S, Dombret MC, Khani AH, Basset F, Gibert C. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 231 – 240
- 25 Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jones CB, Tolley E, Mayhall G. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 221 – 235
- 26 Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic „blind“ bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121 – 1129
- 27 Lipchik RJ, Kuzo RS. Nosocomial pneumonia. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 47 – 58
- 28 Wunderink RG, Woldenberg LS, Zeiss J, Day MD, Ciemiens J, Lacher DA. The radiologic diagnosis of autopsy-proved ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 101: 458 – 558
- 29 Lecfoe MS, Fox GA, Leasa DJ. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. *Chest* 1994; 105: 885 – 887
- 30 Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High resolution CT of the lung. New York: Raven Press, 1992
- 31 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711 – 1725
- 32 Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (Suppl 3): 226 – 237
- 33 Midha K, Stratton CW. Laboratory tests. Infections in critical care. In: Cunha, BA (ed.). *Critical Care Clin*. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 14: 15 – 34
- 34 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Empfehlungen zur Diagnostik der ambulant erworbenen Pneumonie. *Pneumologie* 1997; 51: XY
- 35 Ewig S, Päufer S, Tasci S, Schäfer H, Lüderitz B. Diagnostik von Beatmungspneumonien: Grundlagen, Techniken, Ergebnisse, vorläufige Empfehlungen. *Pneumologie* 1996; 50: 718 – 731
- 36 Murray TJ, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339 – 344
- 37 Chastre J, Fagon JY, Soler P, Domart Y, Pierre J, Dombret MC, Gibert C, Hance AJ. Quantification of BAL cells containing intracellular bacteria rapidly identifies ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Chest* 1989; 95: 190 – 192
- 38 Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, Hernandez C, Ramirez J, Rodriguez-Roisin R. Value of intracellular bacteria detection in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 378 – 484
- 39 Dotson RG, Pingleton SK. The effect of antibiotic therapy on recovery in intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. *Chest* 1993; 103: 541 – 546
- 40 Bartlett JG, Finegold SM. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash techniques compared to transtracheal aspirates. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 1019 – 1027
- 41 Salata R, Lederman MM, Shlaes DM, Jacobs MR, Eckstein E, Tweardy D, Toossi Z, Chmielewski R, Marino J, King CH, Graham RC, Ellner JJ. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 426 – 432
- 42 Baughman RP, Bosken CH, Loudon RG, Hurbutise P, Wesseler T. Quantitation of bronchoalveolar lavage with methylene blue. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 266 – 270
- 43 Rennard S, Basset G, Lecossier D, O'Donnell KM, Pinkston P, Martin PG, Crystal RG. Estimations of the absolute volume of epithelial lining fluid recovered by bronchoalveolar lavage using area as an endogenous marker of dilution. *J Appl Physiol* 1986; 60: 532 – 538
- 44 Papazian L, Thomas P, Garbe L, Guignon I, Thirion X, Charrel J, Bollet C, Fuentes P, Gouin F. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1982 – 1991
- 45 Torres A, Fabregas N, Ewig S, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J. Sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: validation using different histologic and microbiologic reference tests. *Crit Care Med*, 1999 (im Druck).
- 46 Marquette CH, Wallet F, Copin MC, Wermert D, Desmidt A, Ramon P, Courcol R, Tonnel AB. Relationship between microbiologic and histologic features in bacterial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1784 – 1787
- 47 Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, Hernandez C, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, Jimenez de Anta MT, Rodriguez-Roisin R. Histopathological and microbiological aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anaesthesiology* 1996; 84: 260 – 271
- 48 El-Ebiary M, Fabregas N, Torres A. Pneumonia and acute lung injury: new insights on histopathology. *Sepsis* 1997; 1: 161 – 171
- 49 Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer R, Hammar SP, Dail DH, Bauermeister DE, Bolen JW. Reproducibility of histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. Analysis of a gold standard. *Chest* 1997; 112: 458 – 465
- 50 Torres A, El-Ebiary M. Diagnostic approaches in hospital-acquired pneumonia. *Sem Respir Crit Care Med* 1997; 18: 149 – 161
- 51 Nogare AD, Sharma S. Hospital-acquired pneumonia in the non-ICU patient. *Sem Respir Crit Care Med* 1997; 18: 141 – 147
- 52 Dorca J, Manresa F, Esteban L, Barreiro B, Prats E, Ariza J, Verdaguer R, Gudiol F. Efficacy, safety, and therapeutic relevance of transthoracic aspiration with ultrathin needle in nonventilated nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1491 – 1496
- 53 Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, Pierre J, Gibert C. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110 – 116
- 54 Torres A, Jimenez P, Puig de la Bellacasa J, Celis R, Gonzalez J, Gea J. Diagnostic value of nonfluoroscopic percutaneous lung needle aspiration in patients with pneumonia. *Chest* 1990; 98: 840 – 844
- 55 Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 570 – 574
- 56 Meduri GU. Ventilator-associated pneumonia in patients with respiratory failure. A diagnostic approach. *Chest* 1990; 97: 1208 – 1219
- 57 Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 565 – 569
- 58 Torres A, Bellacasa De La JP, Xaubet A, Gonzalez J, Rodriguez-Roisin R, Jimenez De Anta MT, Agust-Vidal A. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 306 – 310
- 59 Papazian L, Martin C, Meric B, Dumon JF, Gouin F. A reappraisal of blind bronchial sampling in the microbiologic diagnosis of nosocomial bronchopneumonia. *Chest* 1993; 103: 236 – 242
- 60 El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, Bellacasa De La P, Garcia C, Anta De J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552 – 1557

- ⁶¹ Bartlett JG. Invasive diagnostic techniques in pulmonary infections. In: Pennington, JE. *Respiratory Infections: Diagnosis and management*. New York: Raven Press, 3rd Edn. 2nd ed 1994. 73 – 100
- ⁶² Wimberley N, Faling SJ, Bartlett JG. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretion for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 337 – 343
- ⁶³ Halperin SA, Szratt PM, Gwaltney JR, Gröschel DHM, Hendley JO, Eggleston PA. Bacterial cultures of the lower respiratory tract in normal volunteers with and without experimental rhinovirus infection using a plugged double catheter system. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 678 – 680
- ⁶⁴ Kirkpatrick MB, Bas JB. Quantitative bacterial cultures of bronchoalveolar lavage fluids and protected brush catheter specimens from normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 546 – 548
- ⁶⁵ Kahn FW, Jones JM. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Infec Dis* 1987; 155: 862 – 869
- ⁶⁶ Montravers P, Gauzit R, Dombret MC, Blanchet F, Desmonts JM. Cardiopulmonary effects of bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Chest* 1993; 104: 1541 – 1547
- ⁶⁷ Kollef MH, Bock KR, Richards RD, Hearn ML. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 1995; 122: 743 – 748
- ⁶⁸ Papazain L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Perrin G, Gouin F. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84: 280 – 287
- ⁶⁹ El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ramirez J, Bano del D, Hernandez C, Jimenez de Anta MT. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically-ill, non-neutropenic patients: an immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997
- ⁷⁰ Ewig S, Paar WD, Pakos E, Schäfer H, Tasci S, Marklein G, Lüderitz B. Nosokomiale Beatmungspneumonien durch *Aspergillus fumigatus* bei nicht-neutropenischen, nicht-immunsupprimierten Patienten. *Pneumologie* 1998; 52: 85 – 90
- ⁷¹ Bonten M, Bergmans DC, Stobberingh EE, Geest van der S, Leeuw de PW, Thiel van FH, Gaillard CA. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1820 – 1824
- ⁷² Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, El-Ebiary M, Carillo A, Ruiz M, Nunez ML, Niederman MS. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 371 – 376
- ⁷³ Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, El-Ebiary M, Asenjo MA, Maldonado A. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. 1999; (eingereicht)
- ⁷⁴ Timsit JF, Misset B, Azoulay E, Renaud B, Garrouste-Oregas M, Carlet J. Usefulness of airway visualization in the diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1996; 110: 172 – 179

Priv.-Doz. Dr. S. Ewig
 Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik II
 Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53105 Bonn